Aus der Universitäts- und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke, Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Kley

AMINOSÄUREN IM SERUM VON TUMORKRANKEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Nathan Warszawski
aus Jerusalem

Würzburg, den 29. Juli 1981

Aus der Universitäts- und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke, Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Kley

AMINOSÄUREN IM SERUM VON TUMORKRANKEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Nathan Warszawski
aus Jerusalem

Würzburg, den 29. Juli 1981

Referent:	Professor Dr. med. W. Kley
Korreferent:	Professor Dr. med. I. Herrmann
Dekan:	Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Für Christine

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0005

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einleitung	1
1.	Problematik	1
2.	Fragestellung	3
II.	Methoden zur Bestimmung von Aminosäuren-Konzentrationen	5
1.	Angewandte Methode	5
2.	Andere Methoden zur Bestimmung der freien Aminosäuren im Serum	7
3.	Die Methoden im Vergleich	11
III.	Experimentelle Untersuchung	12
1.	Material und Geräte	12
2.	Methodik	14
2.1	Patienten	14
2.2	Versuch	16
2.2.1	Patientenseren	16
2.2.2	Eichstandards	17
2.2.3	Versuchsablauf	21
2.2.4	Erhalt der Werte von Eichstandards und Patientenseren	22
IV.	Ergebnisse und Auswertung	29
1.	AS-Konzentrationen der Probanden	29
1.1	Tabellarische Meßwerte	29
1.2	Statistische Übersicht der Serumkonzentrationen	62
1.3	Verteilungskurven	73

Seite

2. Aminosäuren im Vergleich 91
2.1 Vergleich der Sigmawerte 91
2.2 Vergleich der Konzentrationen 93

V. Therapievorschläge für Tumorpatienten 99

1. Zufuhr einer proteinarmen Diät 105
2. Anti-Tumor-Stoffe 108
3. Operative Entfernung des Tumors 114
4. Bestrahlung des Tumors 116

VI. Zusammenfassung 118

Literaturverzeichnis I - XVIII

I. EINLEITUNG

1. Problematik

Weder populärwissenschaftliche noch medizinische Blätter kommen heute noch an einem Bericht über Krebs vorbei. Insbesondere sich widersprechende Meinungen in der Fachpresse sind Zeichen für die noch immer herrschende Unsicherheit von Ärzten und Wissenschaftlern gegenüber dieser Krankheit.
Folgende vier Artikel geben einen Ausschnitt aus dem Spektrum der verschiedenen Meinungen zur Tumorbehandlung wieder.

In einem Bericht aus der Medical Tribune vom 22.2.1980 wird schon allein die Tumordiagnose als Gefahr für den Patienten beschrieben: "Vom ersten Augenblick der ärztlichen Behandlung eines Krebspatienten in frühem Stadium sollte versucht werden, alles zu vermeiden, was eine Metastasierung provozieren könnte und alles zu tun, was einer eventuell doch bereits erfolgten Tumorzellaggregation entgegen wirkt. Das bedeutet: nach Möglichkeit jede Verletzung des Tumors zu vermeiden, da selbst eine Punktion oder Probeexzision Gefahr bedeuten kann. Eine vermehrte Tumorzellausschwemmung erfolgt in jedem Fall;" (L 54, S.50)
P.N. MAGEE gibt in einem Artikel von 1969 seiner Überzeugung Ausdruck, daß Tumoren nicht geheilt werden können: "One depressing but unavoidable conclusion is that apart from the very rare cases of apparently spontaneous regression, all tumors are irreversible." (L 61, S.393)
A.R. TURNBULL et al. (1978) sehen in ihrem Artikel in der Tumorbehandlung zumindest gewisse Erfolgschancen: "Danach ergaben sich bei zusätzlicher Nachbestrahlung

innerhalb von drei Jahren nach Mastektomie keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Fernmetastasierung und Überlebenszeit, wohl aber im Auftreten von Lokalrezidiven." (L 87, S.161)
In einem Artikel der Medical Tribune vom 16.5.1980 mit der Überschrift "Maligne Tumoren im Kindesalter: Lungenmetastasen sind noch kein Todesurteil" zeigt sich der Autor der chirurgischen Behandlung von Tumoren gegenüber recht optimistisch: "Selbst wenn der Chirurg 4- und 5mal hintereinander operieren muß - es lohnt sich!" (L 81, S.4)

Neben diesen uneinheitlichen subjektiven Meinungen zur Tumorbehandlung bleiben jedoch weiterhin die erschreckenden Zahlen der Krebsstatistiken als mahnende Fakten bestehen:
"Mortalitiy for leading causes of death;
United States, 1976:

1. Diseases of heart
2. Cancer: death rate per 100.000 population = 175.8
   percent of total deaths: 19.8"

(L 46, S.7)
Auch in der Bundesrepublik Deutschland verhält es sich ähnlich:
"Wie das Statistische Bundesamt mitteilt, starben 1979 im Bundesgebiet rund 711 700 Personen." ... "Die Zahl der Sterbefälle an bösartigen Neubildungen einschließlich Neubildungen der lymphatischen und blutbildenden Organe betrug 1979 insgesamt 154 600 ..." (L 99, S.1162)

Nun soll jedoch darauf hingewiesen werden, daß es neben den etablierten Methoden wie Bestrahlung, Operation und Gabe von Zytostatika noch andere Möglichkeiten zur Tumorbehandlung gibt, deren Wirksamkeit noch nicht genügend erforscht ist. So wird in den beiden folgenden Zitaten als mögliche Form der Wachstumshemmung von Tumoren die Ernährungsumstellung genannt. Eine wesentliche Rolle dabei spielen die Aminosäuren.

"Nach den bisherigen Erfahrungen ist die Prävention durch Nichtrauchen und Alkoholabstinenz in Zukunft auch durch Ernährungsumstellung vermutlich am meisten erfolgversprechend, ... " (L 72, S.13)
"Das Tumorwachstum erfolgt schneller in gut genährten als schlecht genährten Tieren." ... "Aminosäurelösungen erzeugen größere Tumoren als isokalorische Kohlehydratlösungen;" (L 51, S.31)

Die vorliegende Arbeit will nun zu klären versuchen, ob die bisherigen Behandlungsformen von Tumoren mitverantwortlich sind für die hohe Zahl an Carcinomträgern, die nicht befriedigend geheilt werden können. Beide Therapieformen der Krebsbehandlung, sei es Bestrahlen oder Operieren, führen zu einem Zerfall der Krebszellen, die teils absterben, teils sich fortentwickeln können. Als Folge des Zellzerfalls tritt eine Erhöhung der Aminosäuren-Konzentration im Blut auf, die durch eine proteinreiche Diät verstärkt wird, was wiederum ideale Wachstumsbedingungen für die verbliebenen Krebszellen zur Folge hat. Dies äußert sich in einem Ansteigen der Rezidiv- und Metastasenrate.
Es ist daher nun von Interesse, Stoffe aufzufinden, die den Transport von Aminosäuren in die Carcinomzelle hemmen. Aminosäuren-Alkohole spielen dabei eine Rolle.

2. Fragestellung

Das Thema 'Aminosäuren im Serum von Tumorkranken' wird in folgende Fragen unterteilt:

1. Gibt es ein schnelles chemisches Verfahren zur annähernd quantitativen (semiquantitativen) Bestimmung der freien Aminosäuren im Serum?

2. Existieren Korrelationen zwischen den Konzentrationen der freien Aminosäuren im Serum bei gesunden Probanden (im folgenden 'o.B.' genannt) einerseits und bei Tumorträgern, die teils operiert ('OP-Ca'), teils bestrahlt ('X-Ca') wurden andererseits?
3. Läßt sich aus der Beantwortung der 2. Frage eine mögliche Therapie für Tumorträger ableiten? Gedacht ist an eine Änderung der Diät, die aminosäurenarm sein soll, und an die Gabe von Hemmern der Aminosäuren-Aufnahme in die Tumorzelle, z.B. Aminosäuren-Alkohole.

Folgende 17 Aminosäuren (AS) wurden bezüglich der drei Fragen untersucht:

Alanin (Ala)
Arginin (Arg)
Asparagin-Säure (Asp)
Cystin (Cys)
Glutamin-Säure (Glu)
Glycin (Gly)
Histidin (His)
Isoleucin (Ile)
Leucin (Leu)
Lysin (Lys)
Methionin (Met)
Phenylalanin (Phe)
Prolin (Pro)
Serin (Ser)
Threonin (Thr)
Tryptophan (Try)
Valin (Val)

II. METHODEN ZUR BESTIMMUNG VON AMINOSÄUREN-KONZENTRATIONEN

1. Angewandte Methode

Im Jahr 1972 beschrieben J.AIRHART et al. (L 4) eine Methode zur quantitativen Bestimmung von Aminosäuren: Ein Aminosäurengemisch aus 21 Aminosäuren zu je 1 µmol/ml in 0.1 NHCl wurde mit Natriumbicarbonat auf pH 8.5 gebracht und mit einem gleich großen Volumen von Dansyl-Chlorid (1-Dimethyl-Aminonaphtalin-5-Sulfonyl-Chlorid) vermischt, das auf 1 mg/ml Aceton verdünnt war. Die Reaktion wurde bei Zimmertemperatur ausgeführt.
Zu ihren Untersuchungen verwendeten sie Rattenblut, das in einer gekühlten Zitratlösung gesammelt und durch Zentrifugieren von Erythrozyten befreit wurde. Die Glasbehälter wurden mit destilliertem Wasser gewaschen und mit Aceton getrocknet.
Es spricht nichts dagegen, daß diese Methode, die auf Rattenblut angewandt wurde, auch auf Humanblut übertragbar ist.
Die dansylierten Aminosäuren wurden dünnschichtchromatographisch auf Polyamidfolie getrennt. Die Menge der einzelnen dansylierten Aminosäuren betrug 10^{-12} bis 10^{-10} Mol. Das Lösungssystem der ersten Richtung bestand aus 90% Ameisensäure : Wasser im Verhältnis 3 : 200. Nach Trocknen der Platte konnte die zweite Lauflösung Benzol - Eisessig (90 : 10) im rechten Winkel zur ersten wirken. Danach wurde die Folie erneut getrocknet. Die Folie wurde fluorometrisch bei 485 nm abgelesen.
Es wurde gefunden, daß die Fluoreszenz sich proportional zur dansylierten Aminosäuren-Konzentration verhielt.
Bei der Untersuchung von 10 dansylierten Valin-Konzentrationen wurde eine Standardabweichung von $\pm$ 3.0 gefunden.
Der Prozentsatz der vorhandenen Aminosäuren, die dansyliert wurden, betrug mindestens 95%.

In dieser Arbeit wird diese Methode zur Prüfung der Einfachheit und klinischen Anwendbarkeit benutzt.

2. Andere Methoden zur Bestimmung der freien Aminosäuren im Serum

Die mittlere Serumkonzentration der Aminosäuren, auf die im folgenden Bezug genommen wird, wurden nach folgenden Methoden bestimmt:

A. Papierchromatographie (L 64, L 67, L 66, L 50, L 86)
B. Dünnschichtchromatographie (L 70)
C. Ionenaustausch-/Säulenchromatographie (L 14, L 15, L 10, L 83, L 50, L 2, L 77, L 34)
D. Mikrobiologisch (L 42, L 30, L 31)
E. Photoelektrischer Coloriemeter (L 96)

Tab. 1 Freie Aminosäuren im Serum: Übersicht
Konzentrationen in µmol/l

o.B.

	L 64 (S.57)	L 67 (S.1675)	L 66 (S.1680)	L 50 (S.1211)	L 70 (S.276)
Ala	56	320	398	294	595
Arg	8	68	57	66	43
Asp	18	-	-	-	26
Cys	-	-	-	92	-
Glu	25	20	-	35	38
Gly	127	235	-	167	-
His	-	88	87	62	93
Ile	-	57	-	70	-
Leu	-	79	-	130	419
Lys	27	143	210	47	353
Met	-	28	-	26	30
Phe	82	56	67	53	160
Pro	-	142	200	167	248
Ser	38	-	-	90	52
Thr	21	135	179	119	29
Try	-	21	-	-	22
Val	56	174	205	181	256

Tab. 1 (Fortsetzung)
o.B.

	L 14 (S.310)	L 15 (S.51)	L 10 (S.1138)	L 83 (S.921)	L 50 (S.1211)	L 2 (S.54)	L 42 (S.130/1)	L 96 (S.277)	eigene Werte
Ala	361	354	324	383	214	380	-	-	391
Arg	72	85	79	87	38	91	134	109	76
Asp	4	4	4	2	-	11	-	-	26
Cys	126	84	73	-	48	178	-	-	74
Glu	78	62	60	48	60	79	-	-	47
Gly	197	225	201	205	125	222	-	308	218
His	61	83	82	74	69	95	92	119	70
Ile	70	81	68	68	53	62	122	47	61
Leu	128	147	132	129	104	126	146	-	111
Lys	177	222	201	186	-	218	202	-	187
Met	30	33	30	26	18	26	-	-	32
Phe	61	56	52	51	45	61	84	-	72
Pro	122	154	139	205	153	192	-	-	147
Ser	94	103	105	107	63	141	-	-	154
Thr	114	132	122	117	85	167	170	-	110
Try	-	-	-	55	-	39	53	88	25
Val	218	235	221	246	166	231	242	-	324

Tab. 2 und 3 Freie Aminosäuren im Serum: Übersicht Konzentrationen in µmol/l

Tab. 2
Post-OP

	L 77 (S.273)	L 30 (S.229)	L 31 (S.934)	eigene Werte
Ala	242	-	-	366
Arg	47	101	130	68
Asp	4	-	-	22
Cys	121	-	-	68
Glu	40	-	-	32
Gly	191	-	-	202
His	53	64	69	66
Ile	65	100	89	58
Leu	132	159	129	104
Lys	178	184	162	164
Met	18	30	26	26
Phe	53	80	72	67
Pro	147	-	-	144
Ser	76	-	-	140
Thr	83	123	144	90
Try	-	37	43	22
Val	202	244	222	310

Tab. 3
Ca

	L 86 (S.896)	L 64 (S.57)	eigene Werte
Ala	329	64	395
Arg	99	9	74
Asp	-	24	26
Cys	-	-	72
Glu	-	46	46
Gly	218	200	220
His	-	-	70
Ile	-	-	63
Leu	-	-	115
Lys	-	42	181
Met	-	-	33
Phe	72	111	73
Pro	-	-	155
Ser	-	50	151
Thr	-	24	106
Try	-	-	24
Val	-	67	327

Tab. 4 und 5 Freie Aminosäuren im Serum: Übersicht Konzentrationen in µmol/l

Tab. 4
Proteinreiche Nahrung

	L 67 (S.1677)	L 34 (S.1714/16)	L 96 (S.277)
Ala	230	321	-
Arg	80	121	132
Asp	-	3	-
Cys	-	98	-
Glu	-	47	-
Gly	-	258	268
His	94	98	113
Ile	-	106	46
Leu	-	191	-
Lys	114	283	-
Met	40	41	-
Phe	65	71	-
Pro	217	162	-
Ser	-	123	-
Thr	100	147	-
Try	44	-	91
Val	254	294	-

Tab. 5
Fasten

	L 67 (S.1677)	L 2 (S.54)
Ala	120	525
Arg	47	106
Asp	-	15
Cys	-	120
Glu	-	106
Gly	-	330
His	100	103
Ile	-	90
Leu	-	170
Lys	67	225
Met	20	28
Phe	50	65
Pro	85	180
Ser	-	161
Thr	57	190
Try	23	40
Val	127	256

3. Die Methoden im Vergleich

Im Vergleich der dansylierten Aminosäuren auf Papierchromatographie zu den übrigen Methoden der Aminosäuren-Konzentrationsbestimmung fällt auf:
Bei den gesunden Probanden liegen 16 der 17 Aminosäuren im Normbereich. Valin zeigt zu hohe Werte.
Bei den postoperativen Fällen liegen 11 der 17 Aminosäuren im Normenbereich. Alanin, Asparagin und Serin zeigen zu hohe, Cystin zu niedrige Werte; es steht jedoch nur ein Vergleichswert zur Verfügung. Tryptophan liegt mit seiner Konzentration unterhalb, Valin oberhalb des Normbereichs.
Bei den Tumorträgern liegen sechs der 17 Aminosäuren im Normbereich, für weitere sieben Aminosäuren liegt kein Vergleichswert vor. Lysin, Serin, Thryptophan und Valin liegen oberhalb des Normbereichs, jedoch ist nur ein Vergleichswert vorhanden.

Daraus läßt sich folgern, daß die Methode nach J. AIRHART et al. (L 4) mit anderen Methoden zur Bestimmung der Aminosäurenkonzentration vergleichbare Ergebnisse liefert. Ausgenommen sind Valin und vielleicht Serin, die zu hohe Konzentrationen (im Vergleich mit anderen Methoden) anzeigen.

III. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

1. Material und Geräte

50 µl Patientenblut wurde in dünnen Kapillaren aufgezogen, beide Seiten mit einem Bunsenbrenner abgeschmolzen. Danach wurde es 5 min. bei 20 000 U/sec zentrifugiert, bis die Erythrozyten sedimentierten, so daß klares Serum erhalten wurde. Diese Seren wurden in verschließbare Reaktionsgefäße gefüllt.
Das durch Aceton gefällte Eiweiß (Aceton : Serum im Verhältnis 1 : 1) wurde von den freien Aminosäuren abgeschleudert. Als Zentrifuge diente eine Rotixa mit Teller: 10 min. mit 4000 - 4500 U/sec bei 6000 g.
Die Pipette von 0.2 µl zum Auftupfen von Aminosäurelösungen wurde durch Ausziehen einer Glaspipette hergestellt. Durch Auswiegen der mit Aceton gefüllten Glaskapillare wurde die hierzu benötigte Länge errechnet.

Die Dansyl-Aminosäuren als Standardseren der Firma Serva Feinbiochemica 39030 enthalten: (D = Dansyl)
D-L-Ala Piperidinsalz
D-L-Arg
D-L-Asp Dicyclohexylaminsalz
di-D-L-Cys
D-L-Glu
D-Gly Piperidinsalz
di-D-L-His
D-DL-Ile Piperidinsalz
D-DL-Leu Piperidinsalz
di-D-L-Lys Cyclohexylaminsalz
D-L-Met Piperidinsalz
D-L-Phe Piperidinsalz
D-L-Pro Piperidinsalz
D-L-Ser Piperidinsalz
D-L-Thr Piperidinsalz
D-L-Try Piperidinsalz
D-L-Val

Als chemische Substanzen wurden benutzt:

Aceton (CH_3COCH_3, 99.5%)
Ameisensäure (HCOOH, 98 - 100%)
Benzol (C_6H_6, 99.7%)
Eisessig (CH_3COOH, 96%)
Dansylchlorid: 1-Dimethylamino-naphtalin-Sulfonsäure-(5)-chlorid zur Fluoreszenzmarkierung von Aminosäuren ($C_{12}H_{12}ClNO_2S$, 98%)

Diese Substanzen wurden von der Firma Merck bezogen.

H_2O destillata

Die Trennung der Aminosäuren auf Folien mit Hilfe der Elutionsmittel wurde in rechteckigen, abschließbaren Glaskolben durchgeführt.
Die Folien (5 cm x 5 cm) wurden aus DC-Fertigfolien F 1700 Mikropolyamid der Firma Schleicher & Schüll (35600) geschnitten. Zum Trocknen der Platten und zur Verhinderung des Weiterwanderns der Aminosäuren in dem Elutionsmittel wurde ein Föhn verwendet. Die Dunkelkammerausrüstung bestand aus einer UV-Lampe, welche nur die Platte unter dem Mikroskop durch ein Kantenfilter beleuchtete. Das binokulare Zoom-Mikroskop (0.7 - 3 x 30fach) hatte unter dem Tubus ein dielektrisches Sperrfilter, 3-cavities 442 - 475 nm. An einem der beiden Okulare des Mikroskops war eine Diode angebracht (200 - 1500 nm), die von der Firma EG & G unter dem Namen HUV 4000 B vertrieben wird. Der Photostrom wurde über ein Digitalmeßgerät angezeigt. Die benutzte Waage hatte eine Genauigkeit von 5×10^{-6} g als kleinste Einheit. Ein programmierbarer Olivetti Rechencomputer berechnete die Konzentrationen der Eichkurven.
Die AS-Lösungen der Patienten wurden in verschließbare Reaktionsgefäße gefüllt und zwei Stunden lang in einem Heizblock auf 56°C gehalten.

2. Methodik

2.1 Patienten

Die Untersuchung der Probanden fand im Jahr 1977 statt. Die Probanden stammten ausnahmslos aus dem Patientengut der Universitäts-HNO-Klinik Würzburg.
Die 55 Tumorpatienten beiderlei Geschlechts litten unter folgenden Carcinomen des Kopf-Hals-Bereiches:

Plattenepithel-Ca und Adeno-Ca des
a) Oropharynx
b) Hypopharynx
c) Kehlkopf

Die Ca-Patienten wurden aufgeteilt in solche, die operiert und nicht bestrahlt, und andere, die bestrahlt und nicht operiert waren.
Als Operationen wurden angewendet:
bei Ca des Oropharynx: Exzision und Neck-dissection,
bei Ca des Hypopharynx: Laryngopharyngektomie und Neck-dissection,
bei Ca des Kehlkopfes: Laryngektomie mit Pharyngektomie und Neck-dissection.
Die 56 Nicht-Ca-Patienten waren solche, die

a) nie einen malignen Tumor hatten oder deswegen behandelt wurden
b) im Zeitraum von einem Monat vor der Blutentnahme nicht bestrahlt worden waren
c) im Zeitraum von einem Jahr vor der Blutentnahme nicht operiert worden waren
d) wegen keiner schweren Gesundheitsstörung behandelt wurden oder eine solche aufwiesen.

Aufteilung der Patienten:

Carcinom-Patienten (Ca)	55
davon:	
operierte, nicht bestrahlte (OP-Ca)	33
bestrahlte, nicht operierte (X-Ca)	21

Ein Patient war weder operiert noch bestrahlt worden.

Nicht-Ca-Probanden (o.B.)	56

2.2 Versuch

2.2.1 Patientenseren

Allen Patienten wurde zwischen 10 und 12 Uhr vor dem Mittagessen Kapillarblut aus der Fingerbeere entnommen. Ohne Zusatz wurde es sofort zentrifugiert bis das Serum klar überstand. 20 µl Serum wurden mit derselben Menge Aceton verdünnt und erneut 10 min. bei 6000 g (≙ 4000 - 4500 U/sec) zentrifugiert, damit das im Serum verbliebene Eiweiß (= nicht freie Aminosäuren) durch Dehydratation denaturiert wurde und sedimentieren konnte.
20 µl eiweißfreies Serum-Wasser-Aceton-Gemisch wurden mit 20 µl Dansylchlorid (1-Dimethyl-Aminonaphtalin-5-Sulfonyl-Chlorid) vermischt. Das Dansylchlorid selbst war vorher in Aceton aufgelöst worden: 1 mg Dansylchlorid in 1 ml Aceton. Dieses Serum-Aceton-Dansylchlorid-Gemisch wurde durch Schütteln gut gemischt und zwei Stunden auf 56°C gehalten; diese Zeit und diese Temperatur reichen für die Reaktion der Dansylierung der Aminosäuren aus. Die einzelnen freien Aminosäuren, die nun ein Viertel der anfänglichen Serumkonzentration aufwiesen, hatten mit dem Dansylchlorid reagiert und zwar je 1 Mol Aminosäure mit 1 Mol Dansylchlorid, außer Cystin, Histidin und Lysin, die je 2 Mol Dansylchlorid an sich binden. Aus 1 Mol Aminosäure und 1 Mol Dansylchlorid entsteht fast zu 100% 1 Mol Aminosäure-Dansyl-Chlorid (L 4).

2.2.2 Eichstandards

Als Eichstandards wurden Dansyl-Aminosäuren der Firma Serva Feinbiochemica (39030) verwendet.
Nach Maßgabe der Aminosäuren-Konzentration im Serum wurden die Aminosäuren drei Gruppen zugeordnet (s.S.19) Gruppe a), b) und c)). Dansyl-Aminosäuren einer Gruppe wurden in gleicher Menge abgewogen. Die kleinste Einwiegemenge betrug 200 µg, was bei einer Genauigkeit der Waage von 5 µg letztlich einen Fehler von 2.5% ausmacht. Das Molekulargewicht der Aminosäuren ist mit dem dazugehörigen AS-Dansyl-Molekulargewicht wie folgt verknüpft:

AS-MGW + (Dansyl-Cl)-MGW = (AS-Dansyl)-MGW + HCl
269.75 36.46

bei Cys, His und Lys:
AS-MGW + 2 x (Dansyl-Cl)-MGW = (AS-2-Dansyl)-MGW + 2HCl
529.50 72.92

Die molare Konzentration der AS im menschlichen Serum ist damit in den meisten Fällen äquivalent der molaren AS-Dansyl-Konzentration.

AS-MGW : AS-Konzentration = (AS-Dansyl)-MGW : (AS-Dansyl)-Konzentration

bei Cys, His und Lys:
AS-MGW : AS-Konzentration = (AS-2-Dansyl)-MGW : (AS-2-Dansyl)-Konzentration

Tab. 6 (L 26, S.533)

	Konzentrations-gruppe (s.S.19)	AS MGW	AS Konzentration (mg/l)	AS-Dansyl MGW	AS-Dansyl Konzentration (mg/l)
Ala	c	89.09	20.76	322.38	75.1
Arg	a	174.20	6.10	407.38	14.3
Asp	a	133.10	0.80	366.39	2.2
Cys	a	121.16	2.91	587.74	14.1
Glu	b	147.13	8.09	380.42	20.9
Gly	c	75.06	12.61	308.35	51.8
His	b	155.16	8.69	621.74	34.8
Ile	b	131.18	7.08	364.47	19.7
Leu	b	131.18	12.72	364.47	35.3
Lys	c	146.19	12.86	612.77	53.9
Met	a	149.21	2.54	382.50	6.5
Phe	b	165.19	7.26	398.48	17.5
Pro	c	115.13	22.34	348.42	67.6
Ser	b	105.09	7.36	338.38	23.7
Thr	b	119.12	8.93	352.41	26.4
Try	a	204.23	5.11	437.52	10.95
Val	c	117.15	18.63	350.44	55.7

Aus den Dansyl-AS wurden durch Verdünnen in Aceton (ϱ = 0.79) folgende Konzentrations-Gemische hergestellt:

a): Arg, Asp, Cys, Met, Try (5)
b): Glu, His, Ile, Leu, Phe, Ser, Thr (7)
c): Ala, Gly, Lys, Pro, Val (5)

Bei a) sollte eine AS-D-Konzentration von 10 mg/l,
bei b) von 25 mg/l und
bei c) von 75 mg/l erzielt werden.
Von den mit a) bezeichneten AS wurden je 0.2 mg (5 x 0.2 mg = 1.0 mg), von b) je 0.5 mg (7 x 0.5 mg = 3.5 mg), von c) je 1.5 mg (5 x 1.5 mg = 7.5 mg) Dansyl-AS abgewogen. Das Gesamtgewicht betrug damit 12 mg ($\sum$). Diese 12 mg Dansyl-AS wurden mit Aceton verdünnt. Das Lösungsmittel wurde eingewogen, so daß sich erst in Verbindung mit der Einwägung der Dansyl-AS die Konzentration jeder AS angeben läßt.

0.012 g + 12.5 g = 12.52 g (12.5 g)
$\sum$ Aceton Endgewicht

Danach wurde
jede a) Dansyl-AS auf ~ 16 µg/g (0.2 mg : 12.5 g),
jede b) Dansyl-AS auf ~ 40 µg/g (0.5 mg : 12.5 g) und
jede c) Dansyl-AS auf ~ 120 µg/g (1.5 mg : 12.5 g)
verdünnt.
Durch Verwerfen von 7.5 g des Gemisches (12.5 g - 7.5 g = 5 g) und Zugießen von 5 g Aceton (5 g + 5 g = 10 g) wurden die Dansyl-AS auf die Hälfte verdünnt. Dieser Schritt wurde noch sechs Mal wiederholt, so daß die Dansyl-AS in acht Verdünnungsstufen vorlagen (µg/g). (vgl. Tab. 7, S.20)

Tab. 7

	a	b	c
I	16	40	120
II	8	20	60
III	4	10	30
IV	2	5	15
V	1	2.5	7.5
VI	0.5	1.25	3.75
VII	0.25	0.625	1.875
VIII	0.125	0.3125	0.9375

Die Umrechnung von der AS-Dansyl-Konzentration ($\mu g/g$) auf die AS-Konzentration ($\mu g/ml$) erfolgt folgendermaßen:

AS-Konzentration ($\mu g/ml$) =

$$K(\mu g/g) \times \varrho_{Aceton}\ (g/ml) \times \frac{AS - MGW}{(Dansyl\text{-}AS) - MGW},$$

wobei K die Konzentration in $\mu g/g$ der jeweiligen Verdünnungsstufe der Dansyl-AS in Aceton ist.

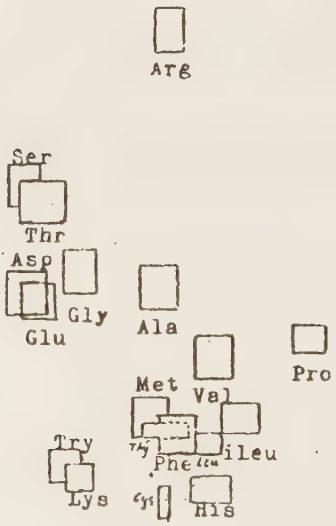
2.2.3 Versuchsablauf

DC-Fertigfolien der Firma Schleicher & Schüll (35600, Mikropolyamid F 1700) wurden in Stücke von 5 cm x 5 cm geschnitten. Mit einer Mikropipette wurden von den Dansyl-AS-Lösungen (Patientenseren, Eichstandards) 0.2 µl auf einen Punkt, der sich je 1 cm vom linken und unteren Rand entfernt befand, aufgetragen und sofort mit einem Föhn getrocknet. Auf die andere Folienseite wurde dieselbe Menge einer zweiten AS-Lösung aufgetupft, jedoch auf einen Punkt, der 1 cm vom rechten und unteren Rand entfernt lag, so daß die Punkte beider Seiten aufeinander zu liegen kamen. Nun wurde die Folie - vorderer Punkt unten links - beinahe senkrecht und frei hängend in eine Lösung (200 Teile H_2O, 3 Teile 90%ige Ameisensäure) gebracht, deren Tiefe so bemessen wurde, daß die Punkte nicht eintauchten.
Nachdem die Lauflösung nur noch 0.5 cm der Folie frei ließ, wurde diese mit einer Pinzette aus dem Behälter entfernt und sofort mit einem Föhn getrocknet. Danach wurde die Folie - um 90^{o} gedreht, vorderer Punkt unten rechts - in eine zweite Lösung (90 Teile Benzol, 10 Teile Eisessig) unter denselben Bedingungen wie die erste Lauflösung gebracht. Dann wurde die Folie erneut getrocknet.

2.2.4 Erhalt der Werte von Eichstandards und Patientenseren

Die Eichstandards aller Aminosäuren wurden zu je acht Konzentrationen hergestellt.
Die Folie wurde unter einem binokularen Zoom-Mikroskop betrachtet. Der Untersuchungsraum wurde vollkommen abgedunkelt und eine UV-Lampe auf die Folien gerichtet, so daß die dansylierten Aminosäuren fluoreszierten (vgl. L 4).
Abb. 1 zeigt die Verteilung der dansylierten Aminosäuren, wie sie sich unter dem Mikroskop darbot:

Abb. 1



Vor dem Objektiv des Mikrokops befand sich ein dielektrisches Filter, das nur Licht der Wellenlänge 442 - 475 nm durchließ.
Es wurde ein Zoom-Mikroskop (0.7 - 3 x 30fache Vergrößerung) verwendet, damit

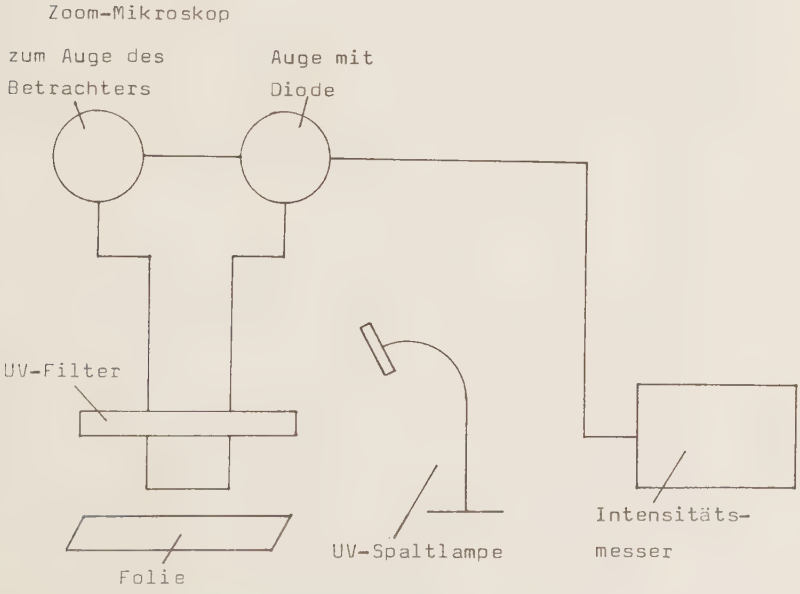
1. ein Überblick über alle Aminosäuren zum leichteren Auffinden des einzelnen AS-Punktes erreicht wurde

und

2. bei stärkster Vergrößerung (90fach) der fluoreszierende AS-Punkt das ganze Blickfeld ausfüllte.

Bei dieser Vergrößerung wurde die Leuchtintensität gemessen und zwar mit Hilfe einer Diode, die am zweiten Okular der Lupe befestigt und mit einem digitalen Licht-Intensitätsmesser versehen war.
Abb. 2 zeigt den schematischen Aufbau der Untersuchungsgeräte:

Abb. 2



Der Meßwert der Dansyl-AS abzüglich der Grundfluoreszenz (Leuchtintensität der weißen Platte) ergab die endgültige Meßzahl. Den Meßwerten wurden die bekannten Konzentrationen in mg/l oder µmol/l zugeordnet. Die daraus resultierenden Regressionsgeraden erster Art sind wie ersichtlich verschieden.
Bei Alanin und Isoleucin wurden die Geraden bezüglich der Genauigkeit untersucht.

Ala: $r = 0.99$ $\sqrt{SQ} = 0.25$
Ile: $r = 0.98$ $\sqrt{SQ} = 0.47$

r = empirischer Korrelationseffizient

$\sqrt{SQ} = \sqrt{\sum \frac{di^2}{n-2}}$ = Summe der Abstandsquadrate:

Meßpunkt - Regressionsgerade = Wurzel aus Restvarianz (Abb. 3)

Die Geraden der anderen Aminosäuren wurden graphisch ermittelt.
Ebenso wie auf die oben beschriebene Weise konnte durch Messen der Leuchtintensität der dansylierten Aminosäuren der Patientenseren und durch Vergleich mit den Eichkurven auf die Konzentration der einzelnen Aminosäuren geschlossen werden. (Abb. 4 - 6)

Abb. 3

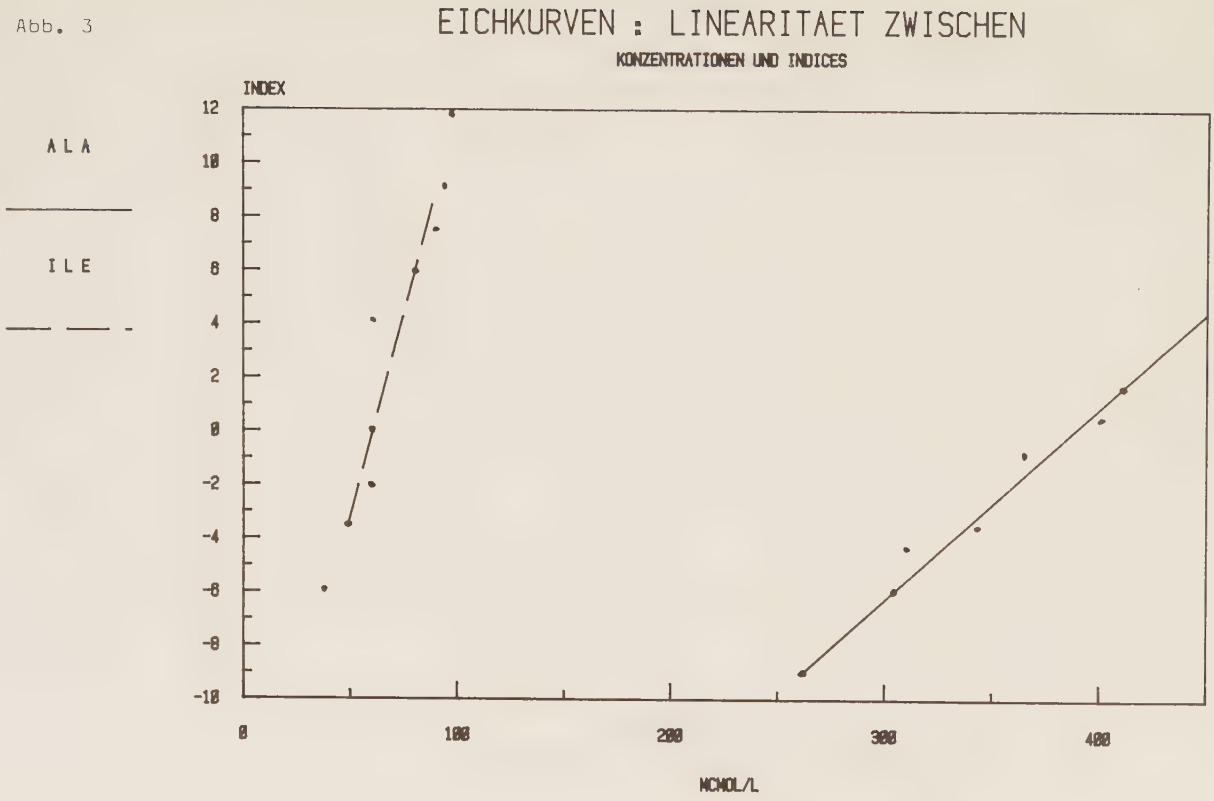

EICHKURVEN : LINEARITAET ZWISCHEN
KONZENTRATIONEN UND INDICES
INDEX
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
100
200
300
400
MCMOL/L
ALA
ILE

Abb. 4

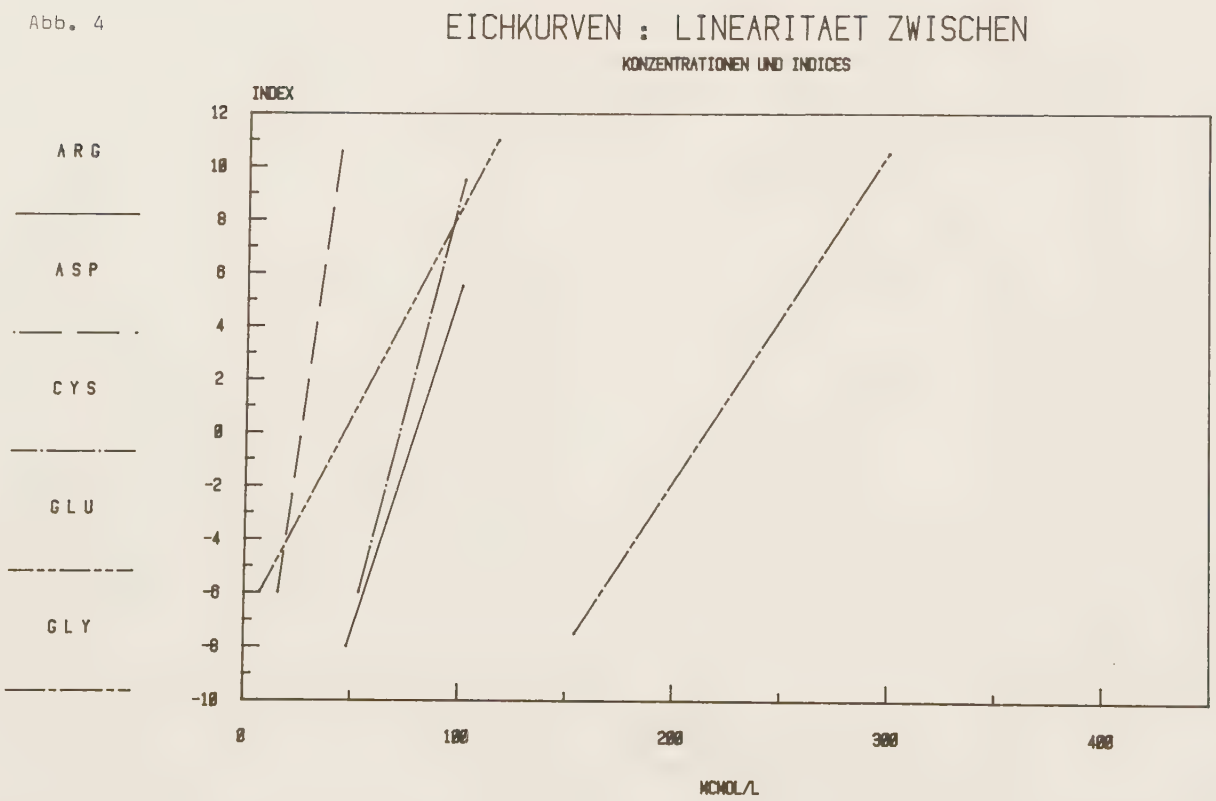

EICHKURVEN : LINEARITAET ZWISCHEN
KONZENTRATIONEN UND INDICES
INDEX
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
100
200
300
400
MCMOL/L
ARG
ASP
CYS
GLU
GLY

Abb. 5

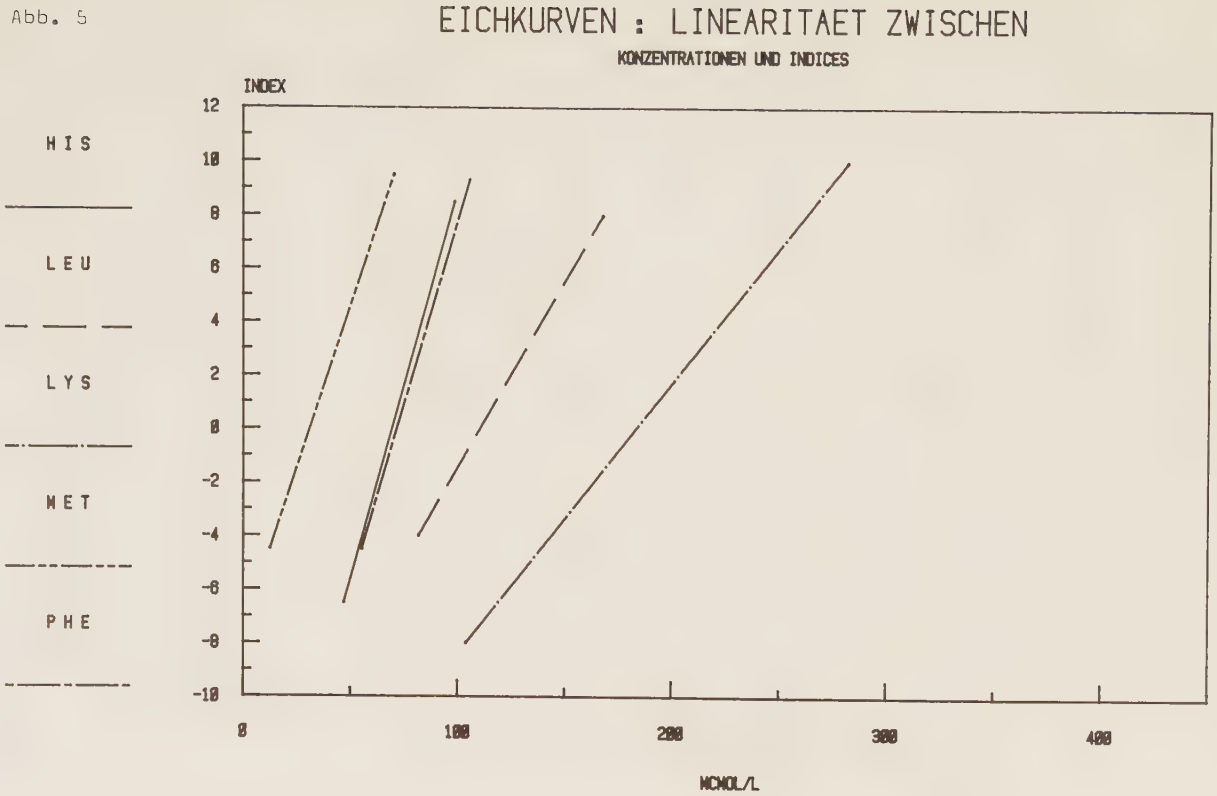
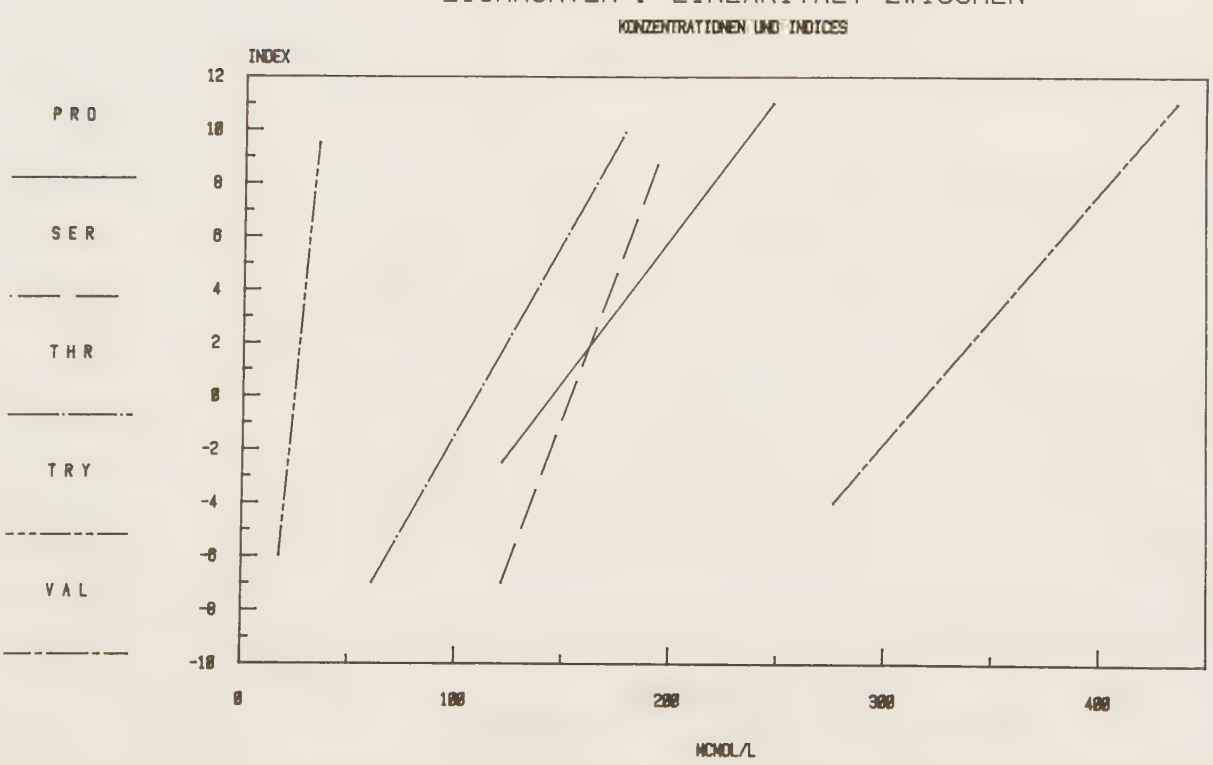

EICHKURVEN : LINEARITAET ZWISCHEN
KONZENTRATIONEN UND INDICES
INDEX
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
100
200
300
400
MCMOL/L
HIS
LEU
LYS
MET
PHE

Abb. 6


EICHKURVEN : LINEARITAET ZWISCHEN
KONZENTRATIONEN UND INDICES
INDEX
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
100
200
300
400
MCMOL/L
PRO
SER
THR
TRY
VAL

IV. ERGEBNISSE UND AUSWERTUNG

1. AS-Konzentrationen der Probanden

1.1 Tabellarische Meßwerte

Die Leuchtstärke jeder dansylierten Aminosäure der Probanden war kongruent zu der vorhandenen Menge der betreffenden Aminosäure. Der Leuchtstärke entsprach eine Zahl, der mittels Eichkurven eine Konzentration zugeordnet wurde.
In den folgenden Tabellen werden die einzelnen AS-Konzentrationen jedes Probanden aufgezeigt. Die Zeilen dieser Tabellen beinhalten alle Aminosäuren, die bei je einem Probanden untersucht wurden. In den Spalten wird jeweils eine Aminosäure aller Probanden dargestellt.
Jede Zeile ist in drei Reihen aufgeteilt:
Obere Reihe: AS-Konzentration im Plasma in mg/l (A)
Mittlere Reihe: AS-Konzentration im Plasma in µmol/l (B)
Untere Reihe: Sigmabereich der Aminosäure in der betreffenden Probandengruppe (Spalte) (C)
Der σ-Bereich 1, (-1) entspricht einem Wert zwischen $\bar{x}$ und $\bar{x}$ + s, ($\bar{x}$ - s), der σ-Bereich 2, (-2) einem Wert zwischen $\bar{x}$ + s, ($\bar{x}$ - s) und $\bar{x}$ + 2s, ($\bar{x}$ - 2s), der σ-Bereich 3, (-3) einem Wert zwischen $\bar{x}$ + 2s, ($\bar{x}$ - 2s) und $\bar{x}$ + 3s, ($\bar{x}$ - 3s).

$\bar{x}$ = Mittelwert der AS-Konzentration
s = Standardabweichung

Die AS-Konzentrationen und Sigma-Bereiche der Nicht-Tumor-Patienten (o.B.) sind auf S.30 - 45 (Tab. 8), die der operierten Carcinomträger (OP-Ca) auf S.46 - 55 (Tab. 9), die der bestrahlten Patienten (X-Ca) auf S.56 - 61 (Tab. 10) zu finden.

Tab. 8

o.B.

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
	A	35.15	-	4.33	8.2	10.6	16.5	9.95	8.6	15.4
1	B	394.5	-	32.5	67.7	72.0	219.8	64.1	65.6	117.4
	C	1	-	2	-1	2	1	-2	1	1
	A	42.55	-	3.66	10.6	7.7	19.8	13.45	9.25	18.25
2	B	477.6	-	27.5	87.5	52.3	263.8	86.7	70.5	139.1
	C	3	-	1	3	1	3	3	2	3+
	A	30.7	11.8	2.56	-	3.0	14.05	-	6.45	-
3	B	344.6	67.7	19.2	-	20.4	187.2	-	49.2	-
	C	-2	-2	-2	-	-2	-2	-	-3	-
	A	37.0	14.2	3.78	9.7	8.2	17.1	11.3	7.95	14.95
4	B	415.3	81.5	28.4	80.1	55.7	227.8	72.8	60.6	114.0
	C	1	1	1	1	1	1	1	-1	1
	A	34.5	13.85	3.23	8.75	5.85	16.5	10.75	8.4	15.4
5	B	387.2	79.5	24.3	72.2	39.8	219.8	69.3	64.0	117.4
	C	-1	1	-1	-1	-1	1	-1	1	1
	A	39.5	-	4.33	9.5	10.6	18.6	11.6	8.6	16.4
6	B	443.4	-	32.5	78.4	72.0	247.8	74.8	65.6	125.0
	C	2	-	2	1	2	2	1	1	2
	A	37.0	-	3.66	7.25	7.7	17.1	9.95	7.95	14.5
7	B	415.3	-	27.5	59.8	52.3	227.8	64.1	60.6	110.5
	C	1	-	1	-2	1	1	-2	-1	-1

Tab. 8

o.B.

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
8	A	-	-	-	10.6	-	-	12.9	9.7	-
	B	-	-	-	87.5	-	-	83.1	73.9	-
	C	-	-	-	3	-	-	3	3	-
9	A	31.35	-	3.34	9.3	6.3	16.2	12.1	8.6	15.4
	B	351.9	-	25.1	76.8	42.8	215.8	78.0	65.6	117.4
	C	-2	-	-1	1	-1	-1	2	1	1
10	A	30.1	-	3.11	6.7	5.35	14.35	-	8.4	12.15
	B	337.9	-	23.4	55.3	36.4	191.2	-	64.0	92.6
	C	-2	-	-1	-3	-1	-2	-	1	-3
11	A	41.9	-	4.55	10.6	11.5	19.5	13.2	9.7	-
	B	470.3	-	34.2	87.5	78.2	259.8	85.1	73.9	-
	C	3	-	3	3	3	3	3	3	-
12	A	29.5	-	2.68	7.8	3.5	14.65	8.9	6.9	11.65
	B	331.1	-	20.1	64.4	23.8	195.2	57.4	52.6	88.8
	C	-3	-	-2	-2	-2	-2	-3	-2	-3
13	A	33.9	-	3.45	8.9	6.8	16.5	10.5	7.95	14.5
	B	380.5	-	25.9	73.5	46.2	219.8	67.7	60.6	110.5
	C	-1	-	-1	1	-1	1	-1	-1	-1
14	A	34.5	-	3.34	8.75	6.3	16.5	10.75	8.2	14.5
	B	387.2	-	25.1	72.2	42.8	219.8	69.3	62.5	110.5
	C	-1	-	-1	-1	-1	1	-1	1	-1

Tab. 8 o.C.

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
	A	35.8	-	3.66	9.1	7.7	16.8	11.3	8.4	15.4
15	B	401.8	-	27.5	75.1	52.3	223.8	72.8	64.0	117.4
	C	1	-	1	1	1	1	1	1	1
	A	35.15	13.85	3.55	9.1	7.25	16.5	11.05	8.2	14.95
16	B	394.5	79.5	26.7	75.1	49.3	219.8	71.2	62.5	114.0
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	33.9	12.8	3.34	8.6	6.3	15.55	10.5	7.75	14.0
17	B	380.5	73.5	25.1	71.0	42.8	207.2	67.7	59.1	106.7
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	A	35.15	13.85	3.65	9.1	7.7	16.5	11.05	-	14.95
18	B	394.5	79.5	27.5	75.1	52.3	219.8	71.2	-	114.0
	C	1	1	1	1	1	1	1	-	1
	A	32.0	10.8	2.79	8.2	3.95	14.65	10.25	7.55	13.1
19	B	350.2	62.0	21.0	67.7	26.8	195.2	66.1	57.6	99.9
	C	-2	-	-2	-1	-2	-2	-1	-1	-2
	A	36.4	13.5	3.78	8.9	8.2	17.1	11.05	8.85	15.9
20	B	408.6	77.5	28.4	73.5	55.7	227.8	71.2	67.5	121.2
	C	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	A	40.1	14.85	4.44	10.2	11.05	18.6	12.1	9.05	16.85
21	B	450.1	85.2	33.4	84.2	75.1	247.8	78.0	69.0	128.4
	C	3	2	2	2	3	2	2	2	2

Tab. 8

o.B.

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
22	A	33.3	10.8	3.00	8.2	4.9	16.2	11.05	8.2	15.9
	B	373.8	62.0	22.5	67.7	33.3	215.8	71.2	62.5	121.2
	C	-1	-3	-2	-1	-2	-1	1	1	2
23	A	41.3	15.85	4.88	11.35	12.9	19.8	13.2	-	-
	B	463.6	91.0	36.7	93.7	87.7	263.8	85.1	-	-
	C	3	3	3+	3+	3+	3	3	-	-
24	A	32.65	11.45	2.89	8.0	4.4	15.25	9.7	7.3	13.1
	B	366.5	65.7	21.7	66.0	29.9	203.2	62.5	55.6	99.9
	C	-1	-2	-2	-2	-2	-1	-2	-2	-2
25	A	35.8	14.2	3.78	9.1	8.2	16.8	11.3	8.2	15.4
	B	401.8	81.5	28.4	75.1	55.7	223.8	72.8	62.5	117.4
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	A	33.9	12.15	3.11	8.0	5.35	15.85	10.25	7.75	14.0
	B	380.5	69.7	23.4	66.0	36.4	211.2	66.1	59.1	106.7
	C	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1
27	A	36.4	14.5	3.78	9.1	8.2	17.1	11.05	8.2	15.4
	B	408.6	83.2	28.4	75.1	55.7	227.8	71.2	62.5	117.4
	C	1	2	1	1	1	1	1	1	1
28	A	36.4	14.5	3.89	9.3	8.7	17.1	11.05	8.4	14.95
	B	408.6	83.2	29.2	76.8	59.1	227.8	71.2	64.0	114.0
	C	1	2	1	1	1	1	1	1	1

Tab. 8

o.B.

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
	A	32.0	11.45	2.89	7.8	4.4	15.25	9.7	7.1	12.6
29	B	359.2	65.7	21.7	64.4	29.9	203.2	62.5	54.1	96.1
	C	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	-2	-2
	A	35.15	13.85	3.66	9.1	7.7	16.8	11.05	8.2	14.95
30	B	394.5	79.5	27.5	75.1	52.3	223.8	71.2	62.5	114.0
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	33.3	11.8	3.00	8.2	4.9	15.55	10.25	7.55	14.0
31	B	373.8	67.7	22.5	67.7	33.3	207.2	66.1	57.6	106.7
	C	-1	-2	-2	-1	-2	-1	-1	-1	-1
	A	35.15	-	3.66	8.9	7.7	16.5	10.75	-	14.5
32	B	394.5	-	27.5	73.5	52.3	219.8	69.3	-	110.5
	C	1	-	1	1	1	1	-1	-	-1
	A	33.3	12.15	3.23	8.4	5.85	15.55	10.25	7.55	13.55
33	B	373.8	69.7	24.3	69.3	39.8	207.2	66.1	57.6	103.3
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	A	37.0	14.5	3.78	9.1	8.2	16.8	11.05	8.2	15.4
34	B	415.3	83.2	28.4	75.1	55.7	223.8	71.2	62.5	117.4
	C	1	2	1	1	1	1	1	1	1
	A	33.3	12.15	3.00	8.4	4.9	15.55	10.25	7.3	13.55
35	B	373.8	69.7	22.5	69.3	33.3	207.2	66.1	55.6	103.3
	C	-1	-1	-2	-1	-2	-1	-1	-2	-1

Tab. 8

o.B.

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
36	A	35.15	13.85	3.55	9.1	7.25	16.2	11.05	8.2	15.4
	B	394.5	79.5	26.7	75.1	49.3	215.8	71.2	62.5	117.4
	C	1	1	1	1	1	-1	1	1	1
37	A	34.5	12.8	3.34	8.6	6.3	16.2	10.5	7.75	14.5
	B	387.2	73.5	25.1	71.0	42.8	215.8	67.7	59.1	110.5
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
38	A	34.5	13.85	3.55	9.3	7.25	16.2	11.3	8.2	14.95
	B	387.2	79.5	26.7	76.8	49.3	215.8	72.8	62.5	114.0
	C	-1	1	1	1	1	-1	1	1	1
39	A	33.3	12.8	3.11	8.4	5.35	15.55	9.95	7.3	13.55
	B	373.8	73.5	32.4	69.3	36.4	207.2	64.1	55.6	103.3
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-1
40	A	34.5	14.2	3.66	9.1	7.7	16.5	11.05	8.2	14.95
	B	387.2	81.5	27.5	75.1	52.3	219.8	71.2	62.5	114.0
	C	-1	1	1	1	1	1	1	1	1
41	A	34.5	13.15	3.45	9.1	6.8	15.85	11.05	7.95	14.5
	B	387.2	75.5	25.9	75.1	46.2	211.2	71.2	60.6	110.5
	C	-1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1
42	A	35.8	14.2	3.78	9.5	8.2	17.1	11.85	8.6	15.9
	B	401.8	81.5	28.4	78.4	55.7	227.8	76.4	65.6	121.2
	C	1	1	1	1	1	1	2	1	2

Tab. 8

o.B.

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
	A	35.15	13.5	3.45	9.1	6.8	16.5	11.3	7.95	14.95
43	B	394.5	77.5	25.9	75.1	46.2	219.8	72.8	60.6	114.0
	C	1	1	-1	1	-1	1	1	-1	1
	A	35.15	13.85	3.55	9.3	7.25	16.8	11.3	8.4	15.4
44	B	394.5	79.5	26.7	76.8	49.3	223.8	72.8	64.0	117.4
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	34.5	13.5	3.34	8.4	6.3	16.2	10.25	7.3	13.1
45	B	387.2	77.5	25.1	69.3	42.8	215.8	66.1	55.6	99.9
	C	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-2
	A	32.65	12.5	3.11	8.4	5.35	15.25	10.25	7.3	13.55
46	B	366.5	71.8	23.4	69.3	36.4	203.2	66.1	55.6	103.3
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-1
	A	32.65	12.15	3.00	8.2	4.9	15.25	9.95	7.3	13.55
47	B	366.5	69.7	22.5	67.7	33.3	203.2	64.1	55.6	103.3
	C	-1	-1	-2	-1	-2	-1	-2	-2	-1
	A	35.15	13.85	3.55	9.3	7.25	16.5	11.3	8.2	14.95
48	B	394.5	79.5	26.7	76.8	49.3	219.8	72.8	62.5	114.0
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	32.0	12.5	2.89	8.2	4.4	14.65	9.95	7.1	12.6
49	B	359.2	71.8	21.7	67.7	29.9	195.2	64.1	54.1	96.1
	C	-2	-1	-2	-1	-2	-2	-2	-2	-2

Tab. 8

o.B.

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
	A	35.15	13.85	3.45	9.1	6.8	16.5	11.05	8.2	14.95
50	B	394.5	79.5	25.9	75.1	46.2	219.8	71.2	62.5	114.0
	C	1	1	-1	1	-1	1	1	1	1
	A	33.3	12.8	3.11	8.4	5.35	15.55	10.25	7.55	13.55
51	B	373.8	73.5	23.4	69.3	36.4	207.2	66.1	57.6	103.3
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	A	35.15	13.5	3.55	9.1	7.25	16.5	11.05	8.2	14.95
52	B	394.5	77.5	26.7	75.1	49.3	219.8	71.2	62.5	114.0
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	32.0	12.15	3.00	8.4	4.9	15.25	9.95	7.55	13.55
53	B	359.2	69.7	22.5	69.3	33.3	203.2	64.1	57.6	103.3
	C	-2	-1	-2	-1	-2	-1	-2	-1	-1
	A	35.15	13.85	3.66	9.1	7.7	16.8	11.3	8.4	14.95
54	B	394.5	79.5	27.5	75.1	52.3	223.8	72.8	64.0	114.0
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	33.9	13.15	3.34	8.75	6.3	15.85	11.05	8.2	14.5
55	B	380.5	75.5	25.1	72.2	42.8	211.2	71.2	62.5	110.5
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1
	A	34.5	13.5	3.45	8.9	6.8	16.2	11.05	7.95	14.5
56	B	387.2	77.5	25.9	73.5	46.2	215.8	71.2	60.6	110.5
	C	-1	1	-1	1	-1	-1	1	-1	-1

Tab. 8 o.B.

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
1	A	22.4	4.4	11.85	20.0	14.5	9.8	4.28	39.8
	B	153.2	29.5	71.7	173.7	138.0	82.3	21.0	339.7
	C	-2	-1	-1	3	-2	-2	-2	1
2	A	36.2	7.75	14.6	20.0	19.3	18.9	6.31	43.0
	B	247.6	51.9	88.4	173.7	183.7	158.7	30.9	367.1
	C	3	3	3	3	3	3	3	3
3	A	-	-	-	14.6	-	9.4	-	-
	B	-	-	-	126.8	-	78.9	-	-
	C	-	-	-	-2	-	-2	-	-
4	A	31.1	5.0	12.15	16.2	16.7	14.35	5.52	38.0
	B	212.7	33.5	73.6	140.7	158.9	120.5	27.0	324.4
	C	2	1	1	-1	1	1	1	1
5	A	23.9	4.7	11.85	18.9	15.2	11.45	4.62	38.6
	B	163.5	31.5	71.7	164.2	144.6	94.1	22.6	329.5
	C	-1	-1	-1	2	-1	-1	-1	1
6	A	32.6	6.85	13.35	18.4	17.9	16.0	5.64	40.4
	B	223.0	45.9	80.8	159.8	170.3	134.3	27.6	344.9
	C	2	3	2	2	2	2	2	2
7	A	21.7	3.75	10.95	18.4	16.45	13.95	4.07	38.6
	B	148.4	25.1	66.3	159.8	156.5	117.1	19.9	329.5
	C	-2	-1	-2	2	1	1	-3	1

Tab. 8

o.B.

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
8	A	33.3	7.75	-	20.0	19.55	19.3	6.09	43.0
	B	227.8	51.9	-	173.7	186.0	162.0	29.8	367.1
	C	2	3	-	3	3+	3	3	3
9	A	21.0	4.1	12.45	16.7	15.95	13.5	5.30	37.4
	B	143.6	27.5	75.4	145.1	151.8	113.3	26.0	319.2
	C	-2	-1	1	-1	-1	1	1	-1
10	A	18.0	3.75	11.25	-	15.45	-	4.96	-
	B	123.1	25.1	68.1	-	147.0	-	24.3	-
	C	-3	-1	-1	-	-1	-	-1	-
11	A	28.2	-	14.3	21.1	18.1	16.8	6.09	43.0
	B	192.9	-	86.6	183.3	172.2	141.0	29.8	367.1
	C	1	-	3	3+	2	2	3	3
12	A	29.6	3.15	10.05	14.0	14.75	10.2	4.40	33.6
	B	202.5	21.1	60.8	121.6	140.4	85.6	21.5	286.8
	C	1	-2	-3	-3	-2	-2	-2	-3
13	A	27.5	4.7	11.25	15.7	16.45	11.85	5.08	36.1
	B	188.1	31.5	68.1	136.4	156.5	99.5	24.9	308.2
	C	1	-1	-1	-1	1	-1	1	-1
14	A	26.8	5.0	11.85	17.3	15.7	12.3	4.96	37.4
	B	183.3	33.5	71.7	150.3	149.4	103.3	24.3	319.2
	C	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1

Tab. 8 o.B.

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
	A	28.9	5.3	12.45	17.8	16.7	13.95	5.18	38.6
15	B	197.7	35.5	75.4	154.6	158.9	117.1	25.4	329.5
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	28.2	-	12.15	16.7	16.45	13.5	5.18	38.0
16	B	192.9	-	73.6	145.1	156.5	113.3	25.4	324.4
	C	1	-	1	-1	1	1	1	1
	A	26.0	4.4	11.55	16.2	15.45	11.85	4.84	36.7
17	B	177.9	29.5	69.9	140.7	147.0	99.5	23.7	313.3
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	A	28.2	5.3	12.45	17.8	16.7	13.95	5.18	38.6
18	B	192.9	35.5	75.4	154.6	158.9	117.1	25.4	329.5
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	23.2	3.45	10.65	16.2	14.5	9.8	4.40	36.1
19	B	158.7	23.1	64.5	140.7	138.0	82.3	21.5	308.2
	C	-2	-2	-2	-1	-2	-2	-2	-1
	A	29.6	5.9	12.75	17.3	16.7	14.35	5.30	39.2
20	B	202.5	39.5	77.2	150.3	158.9	120.5	26.0	334.6
	C	1	2	1	1	1	1	1	1
	A	32.6	6.85	14.0	18.4	18.1	16.4	5.86	41.1
21	B	223.0	45.9	84.8	159.8	172.2	137.7	28.7	350.8
	C	2	3	3	2	2	2	2	2

Tab. 3

o.B.

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
	A	24.6	4.4	11.55	17.8	14.75	10.2	4.62	38.0
22	B	168.3	29.5	69.9	154.6	140.4	85.6	22.6	324.4
	C	-1	-1	-1	1	-2	-2	-1	1
	A	36.9	-	-	-	18.8	17.65	6.53	43.6
23	B	252.4	-	-	-	178.9	148.2	32.0	372.2
	C	3	-	-	-	3	3	3	3
	A	23.2	3.45	10.65	15.7	14.75	10.6	4.40	35.5
24	B	158.7	23.1	64.5	136.4	140.4	89.0	21.5	303.0
	C	-2	-2	-2	-1	-2	-2	-2	-2
	A	28.9	5.3	12.45	16.7	16.7	14.35	5.18	38.0
25	B	197.7	35.5	75.4	145.1	158.9	120.5	25.4	324.4
	C	1	1	1	-1	1	1	1	1
	A	24.6	3.75	11.25	16.7	15.2	11.45	4.50	36.7
26	B	168.3	25.1	68.1	145.1	144.6	96.1	22.0	313.3
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-1
	A	28.2	5.3	12.45	17.3	16.9	14.75	5.18	38.6
27	B	192.9	35.5	75.4	150.3	160.8	123.8	25.4	329.5
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	29.6	5.3	12.45	16.7	16.9	14.75	5.30	38.6
28	B	202.5	35.5	75.4	145.1	160.8	123.8	26.0	329.5
	C	1	1	1	-1	1	1	1	1

Tab. 8

o.B.

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
	A	23.2	3.15	10.35	15.7	14.75	10.6	4.40	35.5
29	B	158.7	21.1	62.7	136.4	140.4	89.0	21.5	303.0
	C	-2	-2	-2	-1	-2	-2	-2	-2
	A	28.2	5.3	12.15	16.7	16.45	13.5	5.18	38.0
30	B	192.9	35.5	73.6	145.1	156.5	113.3	25.4	324.4
	C	1	1	1	-1	1	1	1	1
	A	24.6	4.1	11.25	16.2	15.2	11.45	4.62	36.1
31	B	168.3	27.5	68.1	140.7	144.6	96.1	22.6	308.2
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	A	27.5	-	12.15	16.2	16.7	13.95	5.08	37.4
32	B	188.1	-	73.6	140.7	158.9	117.1	24.9	319.2
	C	1	-	1	-1	1	1	1	-1
	A	25.3	4.1	11.25	16.2	15.2	11.85	4.73	36.7
33	B	173.1	27.5	68.1	140.7	144.6	99.5	23.2	313.3
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	A	28.2	5.3	12.45	17.3	16.9	14.35	5.18	38.6
34	B	192.9	35.5	75.4	150.3	160.8	120.5	25.4	329.5
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	25.3	4.1	11.25	16.2	15.0	11.45	4.73	35.5
35	B	173.1	27.5	68.1	140.7	142.7	96.1	23.2	303.0
	C	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-2

Tab. 8 o.B.

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
	A	28.9	5.3	12.45	16.7	16.2	13.5	5.18	38.0
36	B	197.7	35.5	75.4	145.1	154.2	113.3	25.4	324.4
	C	1	1	1	-1	1	1	1	1
	A	26.0	4.7	11.55	17.3	15.7	12.7	4.84	37.4
37	B	177.9	31.5	69.9	150.3	149.4	106.6	23.7	319.2
	C	-1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1
	A	28.9	5.3	12.15	16.7	16.45	13.5	5.30	37.4
38	B	197.7	35.5	73.6	145.1	156.5	113.3	26.0	319.2
	C	1	1	1	-1	1	1	1	-1
	A	25.3	3.75	10.95	15.7	15.45	11.85	4.73	36.1
39	B	173.1	25.1	66.3	136.4	147.0	99.5	23.2	308.2
	C	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1
	A	27.5	5.0	12.15	16.7	16.7	13.95	5.18	39.2
40	B	188.1	33.5	73.6	145.1	158.9	117.1	25.4	334.6
	C	1	1	1	-1	1	1	1	1
	A	28.2	4.7	11.85	15.7	15.95	12.7	5.18	36.7
41	B	192.9	31.5	71.7	136.4	151.8	106.6	25.4	313.3
	C	1	-1	-1	-1	-1	-1	1	-1
	A	29.6	5.6	12.75	17.8	16.7	13.95	5.41	38.6
42	B	202.5	37.5	77.2	154.6	158.9	117.1	26.5	329.5
	C	1	1	1	1	1	1	1	1

Tab. 8 o.B.

Pat.Nr		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
	A	28.2	5.0	12.45	16.7	16.2	13.1	5.18	37.4
43	B	192.9	33.5	75.4	145.1	154.2	110.0	25.4	319.2
	C	1	1	1	-1	1	-1	1	-1
	A	28.9	5.0	12.45	17.3	16.45	13.5	5.30	38.6
44	B	197.7	33.5	75.4	150.3	156.5	113.3	26.0	329.5
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	24.6	3.75	10.95	16.7	15.7	12.7	4.62	37.4
45	B	168.3	25.1	66.3	145.1	149.4	106.6	22.6	319.2
	C	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1
	A	26.0	4.1	11.25	15.1	15.45	11.85	4.84	35.5
46	B	177.9	27.5	68.1	131.2	147.0	99.5	23.7	303.0
	C	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-2
	A	25.3	3.75	10.95	15.7	15.0	11.85	4.62	35.5
47	B	173.1	25.1	66.3	136.4	142.7	99.5	22.6	303.0
	C	-1	-1	-2	-1	-2	-1	-1	-2
	A	28.9	5.3	12.45	17.3	16.45	13.5	5.30	38.6
48	B	197.7	35.5	75.4	150.3	156.5	113.3	26.0	329.5
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	24.6	3.45	10.65	15.1	15.2	11.0	4.62	34.9
49	B	168.3	23.1	64.5	131.2	144.6	92.3	22.6	297.9
	C	-1	-2	-2	-2	-1	-1	-1	-2

Tab. 2 o.B.

Pat. Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
	A	28.2	5.3	12.15	16.7	16.2	13.1	5.18	38.0
50	B	192.9	35.5	73.6	145.1	154.2	110.0	25.4	324.4
	C	1	1	1	-1	1	-1	1	1
	A	25.3	4.4	11.25	16.2	15.45	11.85	4.73	36.1
51	B	173.1	29.5	68.1	140.7	147.0	99.5	23.2	308.2
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	A	28.2	5.0	12.15	16.7	16.2	13.5	5.18	37.4
52	B	192.9	33.5	73.6	145.1	154.2	113.3	25.4	319.2
	C	1	1	1	-1	1	1	1	-1
	A	25.3	4.1	11.25	15.1	15.2	11.85	4.73	36.1
53	B	173.1	27.5	68.1	131.2	144.6	99.5	23.2	308.2
	C	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1
	A	28.2	5.3	12.45	17.3	16.45	13.5	5.18	38.0
54	B	192.9	35.5	75.4	150.3	156.5	113.3	25.4	324.4
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	26.8	4.7	11.85	16.7	15.7	12.7	4.96	37.4
55	B	183.3	31.5	71.7	145.1	149.4	106.6	24.3	319.2
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	A	27.5	5.0	12.15	16.7	15.95	13.1	5.08	37.4
56	B	188.1	33.5	73.6	145.1	151.8	110.0	24.9	319.2
	C	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1

Tab. 9

OP - Ca

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
1	A	33.3	12.8	2.89	7.8	4.4	15.55	10.25	7.95	14.0
	B	373.8	73.5	21.7	64.4	29.9	207.2	66.1	60.6	106.7
	C	1	1	-1	-1	-1	1	1	1	1
2	A	31.35	-	2.56	8.0	3.0	14.65	9.7	7.55	13.1
	B	351.9	-	19.2	66.0	20.4	195.2	62.5	57.6	99.9
	C	-1	-	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
3	A	36.4	13.85	3.11	8.6	5.35	16.2	11.05	8.4	15.4
	B	408.6	79.5	23.4	71.0	36.4	215.8	71.2	64.0	117.4
	C	2	2	1	1	1	1	1	2	2
4	A	28.9	-	3.00	8.4	4.9	14.05	7.8	8.2	-
	B	324.4	-	22.5	69.3	33.3	187.2	50.3	62.5	-
	C	-2	-	1	1	1	-1	-3	1	-
5	A	23.3	-	2.13	7.6	1.1	11.6	-	-	-
	B	261.5	-	16.0	62.7	7.5	154.5	-	-	-
	C	-3-	-	-2	-1	-2	-3	-	-	-
6	A	32.65	-	3.23	8.6	5.85	15.55	9.95	7.55	13.55
	B	366.5	-	24.3	71.0	39.8	207.2	64.1	57.6	103.3
	C	1	-	1	1	1	1	-1	-1	-1
7	A	34.5	13.15	3.45	8.9	6.8	16.2	11.05	8.2	14.95
	B	387.2	75.5	25.9	73.5	46.2	215.8	71.2	62.5	114.0
	C	1	1	2	2	2	1	1	1	2

Tab. 9

OP - Ca

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
	A	35.8	14.2	3.66	9.1	7.7	16.8	11.05	8.2	15.4
8	B	401.8	81.5	27.5	75.1	52.3	223.8	71.2	62.5	117.4
	C	2	2	2	2	2	2	1	1	2
	A	33.3	12.5	3.11	8.4	5.35	15.55	10.25	7.75	14.0
9	B	373.8	71.8	23.4	69.3	36.4	207.2	66.1	59.1	106.7
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	29.5	-	2.35	7.4	2.05	13.75	8.6	6.7	11.2
10	B	331.1	-	17.7	61.1	13.9	183.2	55.4	51.1	85.4
	C	-2	-	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
	A	32.65	-	3.00	7.8	4.9	14.65	10.25	7.75	13.55
11	B	366.5	-	22.5	64.4	33.3	195.2	66.1	59.1	103.3
	C	1	-	1	-1	1	-1	1	1	-1
	A	32.0	10.45	2.68	7.8	3.5	14.95	9.95	7.75	13.1
12	B	359.2	60.0	20.1	64.4	23.8	199.2	64.1	59.1	99.9
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	1	-1
	A	37.65	14.2	4.00	9.5	9.15	17.7	12.4	-	-
13	B	422.6	81.5	30.1	78.4	62.2	235.8	79.9	-	-
	C	2	2	3	3	3	2	3	-	-
	A	33.3	11.15	3.00	8.0	4.9	15.55	9.95	7.55	13.55
14	B	373.8	64.0	22.5	66.0	33.3	207.2	64.1	57.6	103.3
	C	1	-1	1	-1	1	1	-1	-1	-1

Tab. 9

OP - Ca

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
15	A	35.15	12.8	3.45	8.6	6.8	16.5	10.5	8.2	14.5
	B	394.5	73.5	25.9	71.0	46.2	219.8	67.7	62.5	110.5
	C	1	1	2	1	2	1	1	1	1
16	A	33.9	13.15	3.32	8.6	6.3	15.85	10.5	7.75	14.0
	B	380.5	75.5	25.1	71.0	42.8	211.2	67.7	59.1	106.7
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	A	33.9	12.15	3.11	8.75	5.35	15.85	9.95	7.75	14.0
	B	380.5	69.7	23.4	72.2	36.4	211.2	64.1	59.1	106.7
	C	1	1	1	1	1	1	-1	1	1
18	A	33.3	11.45	3.11	8.2	5.35	15.85	9.95	7.55	14.0
	B	373.8	65.7	23.4	67.7	36.4	211.2	64.1	57.6	106.7
	C	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	1
19	A	32.0	11.8	2.89	8.6	4.4	14.95	9.95	7.55	13.55
	B	359.2	67.7	21.7	71.0	29.9	199.2	64.1	57.6	103.3
	C	-1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1
20	A	33.9	12.5	3.11	8.6	5.35	15.55	10.5	7.95	14.5
	B	380.5	71.8	23.4	71.0	36.4	207.2	67.7	60.6	110.5
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	A	31.35	11.15	2.79	8.0	3.95	14.35	9.7	7.1	12.6
	B	351.9	64.0	21.0	66.0	26.8	191.2	62.5	54.1	96.1
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

Tab. 9

OP - Ca

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
	A	32.65	12.15	3.00	8.4	4.9	14.95	10.25	7.3	13.1
22	B	366.5	69.7	22.5	69.3	33.3	199.2	66.1	55.6	99.9
	C	1	1	1	1	1	-1	1	-1	-1
	A	33.9	13.15	3.45	8.9	6.8	16.2	11.05	7.95	14.5
23	B	380.5	75.5	25.9	73.5	46.2	215.8	71.2	60.6	110.5
	C	1	1	2	2	2	1	1	1	1
	A	33.9	13.15	3.34	8.6	6.3	15.85	10.75	7.75	14.0
24	B	380.5	75.5	25.1	71.0	42.8	211.2	69.3	59.1	106.7
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	32.0	11.15	2.79	8.0	3.95	14.65	9.7	7.1	12.6
25	B	359.2	64.0	21.0	66.0	26.8	195.2	62.5	54.1	96.1
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	A	33.3	11.8	3.00	8.4	4.4	15.25	10.25	7.55	14.0
26	B	373.8	67.7	22.5	69.3	29.9	203.2	66.1	57.6	106.7
	C	1	-1	1	1	-1	1	1	-1	1
	A	28.9	9.45	2.24	7.8	1.6	13.1	9.95	6.9	11.65
27	B	324.4	54.2	16.8	64.4	10.9	174.5	64.1	52.6	88.8
	C	-2	-2	-2	-1	-2	-2	-1	-2	-2
	A	32.65	10.45	2.68	8.0	3.95	15.55	10.75	7.55	12.6
28	B	366.5	60.0	20.1	66.0	26.8	207.2	69.3	57.6	96.1
	C	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1

Tab. 9

OP - Ca

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
	A	30.7	-	2.35	7.4	2.05	13.75	9.15	7.55	13.1
29	B	344.6	-	17.7	61.1	13.9	183.2	59.0	57.6	99.9
	C	-1	-	-2	-2	-2	-2	-1	-1	-1
	A	29.5	-	2.13	6.9	1.1	13.1	8.9	6.7	11.65
30	B	331.1	-	16.0	59.6	7.5	174.5	57.4	51.1	88.8
	C	-2	-	-2	-3	-2	-2	-2	-2	-2
	A	29.5	8.4	2.13	6.5	1.1	13.1	8.35	6.7	10.75
31	B	331.1	43.2	16.0	53.6	7.5	174.5	53.8	51.1	81.9
	C	-2	-3	-2	-3	-2	-2	-2	-2	-3
	A	32.0	2.4	2.68	7.4	3.5	14.65	9.7	7.3	13.55
32	B	359.2	45.2	20.1	61.1	23.8	195.2	62.5	55.6	103.3
	C	-1	-3	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1
	A	37.65	18.45	3.45	8.4	6.8	18.3	11.3	9.25	16.85
33	B	422.6	66.6	25.9	69.3	46.2	243.8	72.8	70.5	128.4
	C	2	-1	2	1	2	3	2	3	3

Tab. 9

OP - Ca

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
	A	23.2	3.15	10.95	18.4	15.0	11.45	4.50	37.4
1	B	158.7	21.1	66.3	159.8	142.7	96.1	22.0	319.2
	C	-1	-1	-1	2	1	1	-1	1
	A	21.7	3.45	10.35	16.7	14.0	9.0	4.07	36.1
2	B	148.4	23.1	62.7	145.1	133.2	75.6	19.9	308.2
	C	-1	-1	-1	1	-1	-1	-2	-1
	A	23.2	4.7	11.85	19.5	15.2	11.45	4.50	39.2
3	B	158.7	31.5	71.7	169.4	144.6	96.1	22.0	334.6
	C	-1	1	2	2	1	1	-1	2
	A	23.9	-	11.85	14.0	13.55	9.8	4.73	32.4
4	B	163.5	-	71.7	121.6	128.9	82.3	23.2	376.6
	C	-1	-	2	-2	-2	-1	1	-2
	A	16.6	-	-	-	13.05	7.3	5.41	-
5	B	113.6	-	-	-	124.2	61.3	26.5	-
	C	-3	-	-	-	-2	-2	2	-
	A	25.3	3.75	11.25	15.7	15.45	11.45	4.84	35.5
6	B	173.1	25.1	68.1	136.4	147.0	96.1	23.7	303.0
	C	1	-1	1	-1	1	1	1	-1
	A	27.5	5.0	11.85	17.8	15.95	12.7	4.96	38.0
7	B	188.1	33.5	71.7	154.6	151.8	106.6	24.3	324.4
	C	2	2	2	1	2	2	1	1

Tab. 9 OP - Ca

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
	A	28.9	5.3	12.45	18.4	16.7	13.95	5.30	39.2
8	B	197.7	35.5	75.4	159.8	158.9	117.1	26.0	334.6
	C	2	2	2	2	2	2	2	2
	A	25.3	4.1	11.25	16.7	15.45	11.85	4.73	36.7
9	B	173.1	27.5	68.1	145.1	147.0	99.5	23.2	313.3
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	21.7	2.25	9.45	14.6	13.3	8.55	4.17	33.0
10	B	148.4	15.1	57.2	126.8	126.6	71.8	20.4	281.7
	C	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2
	A	23.2	3.75	10.95	17.3	14.5	10.2	4.40	36.1
11	B	158.7	25.1	66.3	150.3	138.0	85.6	21.5	308.2
	C	-1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1
	A	23.2	3.45	10.65	16.7	14.25	9.4	4.40	36.1
12	B	158.7	23.1	64.5	145.1	135.6	78.9	21.5	308.2
	C	-1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1
	A	29.6	6.2	-	17.8	17.15	14.75	5.41	39.8
13	B	202.5	41.6	-	154.6	163.2	123.8	26.5	339.7
	C	2	2	-	1	3	3	2	2
	A	23.2	3.45	10.95	16.7	15.0	10.6	4.40	36.1
14	B	158.7	23.1	66.3	145.1	142.7	89.0	21.5	308.2
	C	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	-1

Tab. 9

OP - Ca

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
15	A	26.0	4.4	11.55	18.9	15.95	12.7	4.62	38.6
	B	177.9	29.5	69.9	164.2	151.8	106.6	22.6	329.5
	C	1	1	1	2	2	2	1	2
16	A	28.9	4.4	11.55	15.7	15.95	12.7	5.30	36.7
	B	197.7	29.5	69.9	136.4	151.8	106.6	26.0	313.3
	C	2	1	1	-1	2	2	2	1
17	A	23.9	4.1	11.85	16.7	15.2	11.45	4.50	36.7
	B	163.5	27.5	71.7	145.1	144.6	96.1	22.0	313.3
	C	-1	1	2	1	1	1	-1	1
18	A	24.6	3.75	10.95	17.3	15.0	11.0	4.62	36.7
	B	168.3	25.1	66.3	150.3	142.7	92.3	22.6	313.3
	C	1	-1	-1	1	1	1	1	1
19	A	26.0	4.1	11.25	15.1	15.0	11.0	4.84	34.9
	B	177.9	27.5	68.1	131.2	142.7	92.3	23.7	297.9
	C	1	1	1	-1	1	1	1	-1
20	A	26.0	4.4	11.55	16.7	15.2	11.45	4.84	36.7
	B	177.9	29.5	69.9	145.1	144.6	96.1	23.7	313.3
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
21	A	23.9	3.45	10.65	14.6	14.5	10.2	4.50	34.9
	B	163.5	23.1	64.5	126.8	138.0	85.6	22.0	297.9
	C	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1

Tab. 9

OP - Ca

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
22	A	25.3	3.75	10.95	15.1	15.2	11.45	4.73	35.5
	B	173.1	25.1	66.3	131.2	144.6	96.1	23.2	303.0
	C	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1
23	A	27.5	5.0	12.15	16.7	15.95	12.7	5.08	37.4
	B	188.1	33.5	73.6	145.1	151.8	106.6	24.9	319.2
	C	2	2	2	1	2	2	2	1
24	A	26.0	4.7	11.55	16.2	15.7	12.3	4.84	36.7
	B	177.9	31.5	69.9	140.7	149.4	103.3	23.7	313.3
	C	1	1	1	-1	1	1	1	1
25	A	22.4	3.15	10.35	15.1	14.25	9.8	4.28	34.9
	B	153.2	21.1	62.7	131.2	135.6	82.3	21.0	297.9
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
26	A	25.3	4.1	11.25	16.2	15.0	11.0	4.73	36.7
	B	173.1	27.5	68.1	140.7	142.7	92.3	23.2	313.3
	C	1	1	1	-1	1	1	1	1
27	A	23.2	3.15	10.05	14.0	13.3	8.1	4.40	33.0
	B	158.7	21.1	60.8	121.6	126.6	68.0	21.5	281.7
	C	-1	-1	-2	-2	-2	-2	-1	-2
28	A	21.7	3.45	10.65	17.3	14.0	10.2	4.07	36.7
	B	148.4	23.1	64.5	150.3	133.2	85.6	19.9	313.3
	C	-1	-1	-1	1	-1	-1	-2	1

Tab. 9

OP - Ca

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
	A	19.5	3.15	10.35	15.7	13.3	8.1	3.84	34.2
29	B	133.4	21.1	62.7	136.4	126.6	68.0	18.8	291.9
	C	-2	-1	-1	-1	-2	-2	-2	-1
	A	19.5	2.25	9.45	15.1	13.3	9.0	3.84	33.6
30	B	133.4	15.1	57.2	131.2	126.6	75.6	18.8	286.8
	C	-2	-2	-2	-1	-2	-1	-2	-2
	A	18.0	1.9	9.15	15.1	12.8	7.3	3.61	33.0
31	B	123.1	12.7	55.4	131.2	121.8	61.3	17.7	281.7
	C	-2	-3	-3	-1	-2	-2	-3	-2
	A	20.2	3.15	10.35	16.7	13.55	8.55	4.17	36.1
32	B	138.2	21.1	62.7	145.1	128.9	71.8	20.4	308.2
	C	-2	-1	-1	1	-2	-2	-1	-1
	A	25.3	5.0	12.15	21.1	15.2	12.3	4.73	41.1
33	B	173.1	33.5	73.6	183.3	144.6	103.3	23.2	350.8
	C	1	2	2	3	1	1	1	3

Tab. 10

X - Ca

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
1	A	43.2	-	4.76	11.0	12.45	19.8	13.45	10.1	19.2
	B	484.9	-	35.8	90.8	84.6	263.8	86.7	77.0	146.4
	C	1	-	1	2	1	1	1	1	1
2	A	40.7	-	4.55	10.4	11.5	18.9	12.65	9.25	17.3
	B	456.8	-	34.2	85.8	78.2	251.8	81.5	70.5	131.9
	C	1	-	1	1	1	1	1	1	1
3	A	40.1	-	4.44	9.85	11.05	18.6	12.4	9.05	16.85
	B	450.1	-	33.4	81.3	75.1	247.8	79.9	69.0	128.4
	C	1	-	1	1	1	-1	1	-1	-1
4	A	36.4	14.2	3.78	9.7	8.2	17.1	11.6	8.6	15.5
	B	408.6	81.5	28.4	80.1	55.7	227.8	74.8	65.6	121.2
	C	-1	-1	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1
5	A	32.0	9.8	2.68	7.4	3.5	15.25	9.95	7.55	13.55
	B	359.2	56.3	20.1	61.1	23.8	203.2	64.1	57.6	103.3
	C	-2	-3	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
6	A	32.65	10.45	3.00	7.4	4.9	16.2	9.7	7.55	14.0
	B	366.5	60.0	22.5	61.1	33.3	215.8	62.5	57.6	106.7
	C	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
7	A	35.8	13.5	3.66	8.2	7.7	16.8	9.95	8.2	15.4
	B	401.8	77.5	27.5	67.7	52.3	223.8	64.1	62.5	117.4
	C	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-2	-1	-1

Tab. 10

X - Ca

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
8	A	37.0	-	3.89	9.1	8.7	17.4	11.3	8.4	15.4
	B	415.3	-	29.2	75.1	59.1	231.8	72.8	64.0	117.4
	C	-1	-	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
9	A	35.8	14.5	3.78	9.1	8.2	16.8	11.05	8.2	15.4
	B	401.8	83.2	28.4	75.1	55.7	223.8	71.2	62.5	117.4
	C	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
10	A	33.3	12.8	3.11	8.6	5.35	15.55	10.5	7.75	14.0
	B	373.8	73.5	23.4	71.0	36.4	207.2	67.7	59.1	106.7
	C	-2	-1	-2	-1	-2	-2	-1	-2	-2
11	A	35.15	13.85	3.55	8.9	7.25	16.5	11.05	8.2	14.95
	B	394.5	79.5	26.7	73.5	49.3	219.8	71.2	62.5	114.0
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
12	A	38.3	14.85	4.00	9.5	9.15	18.0	11.85	8.85	16.4
	B	429.9	85.2	30.1	78.4	62.2	239.8	76.4	67.5	125.0
	C	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
13	A	38.3	14.2	4.21	9.3	10.1	18.3	11.6	8.85	16.4
	B	429.9	81.5	31.6	76.8	68.6	243.8	74.8	67.5	125.0
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
14	A	37.65	14.5	4.00	9.5	9.15	17.7	11.85	8.85	16.4
	B	422.6	83.2	30.1	78.4	62.2	235.8	76.4	67.5	125.0
	C	-1	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

Tab. 10 X - Ca

Pat.Nr.		Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
	A	40.7	15.85	4.55	10.2	11.5	18.2	13.45	10.35	19.65
15	B	456.8	81.7	34.2	84.2	78.2	255.8	90.7	78.9	149.8
	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	41.3	15.2	4.44	9.1	11.05	19.8	11.85	10.1	17.75
16	B	463.6	77.3	33.4	75.1	75.1	263.4	79.4	77.8	135.3
	C	1	1	1	-1	1	1	-1	1	1
	A	42.55	14.2	4.55	8.2	11.5	20.1	11.05	9.7	17.75
17	B	477.6	81.5	34.2	67.7	78.2	267.8	71.2	73.8	135.3
	C	1	-1	1	-2	1	1	-1	1	1
	A	46.9	17.2	5.85	11.7	17.2	22.55	14.8	11.2	22.1
18	B	526.4	98.7	44.1	96.6	116.1	300.4	95.4	85.4	167.7
	C	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	A	49.2	14.35	5.64	12.3	16.25	22.55	14.8	11.8	21.5
19	B	541.8	85.2	42.4	101.5	110.4	300.4	95.4	83.6	163.6
	C	2	1	2	3	2	2	2	2	2
	A	48.2	16.8	5.41	10.2	15.3	22.55	14.25	11.85	21.5
20	B	541.0	97.8	40.7	84.2	104.6	300.4	91.8	91.3	163.8
	C	2	2	2	1	2	2	2	3	2
	A	46.3	17.55	5.64	11.5	16.25	21.65	14.5	10.5	21.65
21	B	519.7	100.7	42.4	94.9	110.4	292.4	93.5	80.4	160.5
	C	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Tab. 10

X - Ca

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
1	A	34.0	8.35	15.2	22.1	19.3	18.05	6.20	44.2
	B	232.6	56.0	92.0	192.0	183.7	151.5	30.4	377.3
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
2	A	34.0	7.15	14.0	18.9	18.6	17.2	6.00	41.7
	B	232.6	47.9	84.8	164.2	177.0	144.4	29.4	356.0
	C	1	1	1	-1	1	1	1	-1
3	A	33.3	-	14.0	18.9	18.35	16.8	5.86	41.1
	B	227.8	-	84.8	164.2	174.6	141.0	28.7	350.8
	C	1	-	1	-1	1	1	1	-1
4	A	30.4	5.9	12.75	17.3	16.9	14.35	5.52	39.2
	B	207.9	39.5	77.2	150.3	160.8	120.5	27.0	334.6
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	1	-1
5	A	21.0	3.45	10.65	18.9	13.8	9.4	4.17	36.1
	B	143.6	23.1	64.5	164.2	131.3	78.9	20.4	308.2
	C	-2	-2	-2	-1	-3	-2	-2	-2
6	A	21.7	3.15	10.95	17.8	14.25	10.2	4.17	37.4
	B	148.4	21.1	66.3	154.6	135.6	85.6	20.4	319.2
	C	-2	-2	-2	-1	-2	-2	-2	-2
7	A	28.9	5.6	12.45	16.7	16.7	13.5	5.18	38.6
	B	197.7	37.5	75.4	145.1	158.9	113.3	25.4	329.5
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

Tab. 10

X - Ca

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
8	A	28.9	-	12.45	17.8	17.15	14.75	5.30	39.2
	B	197.7	-	75.4	154.6	163.2	123.8	26.0	334.6
	C	-1	-	-1	-1	-1	-1	-1	-1
9	A	28.9	5.3	12.45	16.7	16.9	13.95	5.18	38.6
	B	197.7	35.5	75.4	145.1	160.8	117.1	25.4	329.5
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
10	A	26.0	4.4	11.55	16.2	15.45	11.85	4.84	36.7
	B	177.9	29.5	69.9	140.7	147.8	99.5	23.7	313.3
	C	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2
11	A	27.5	5.0	12.15	16.7	16.45	13.5	5.08	38.0
	B	188.1	33.5	73.6	145.1	156.5	113.3	24.9	324.4
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
12	A	29.6	5.9	13.05	18.4	17.4	15.2	5.52	41.1
	B	202.5	39.5	79.0	159.8	165.6	127.6	27.0	350.8
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	1	-1
13	A	30.4	5.9	13.05	18.4	17.9	16.0	5.41	40.4
	B	207.9	39.5	79.0	159.8	170.3	134.3	26.5	344.9
	C	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1
14	A	30.4	6.2	13.35	18.9	17.15	14.75	5.41	40.4
	B	207.9	41.6	80.8	164.2	163.2	123.8	26.5	344.9
	C	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

Tab. 10

X - Ca

Pat.Nr.		Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
	A	34.0	8.35	15.5	21.1	18.1	16.8	5.86	43.6
15	B	232.6	56.0	93.8	183.3	172.2	141.0	28.7	372.2
	C	1	1	1	1	1	1	1	1
	A	32.6	5.9	13.05	24.3	18.1	16.4	4.73	44.8
16	B	223.0	39.5	79.0	211.1	172.2	137.7	23.2	382.4
	C	1	-1	-1	2	1	1	-1	1
	A	24.6	5.3	14.0	24.8	18.35	16.0	4.62	44.8
17	B	168.3	35.5	84.8	215.4	174.6	134.3	22.6	382.4
	C	-2	-1	1	2	1	1	-1	1
	A	39.0	9.9	17.0	23.7	20.5	21.35	6.76	48.6
18	B	266.8	66.3	102.9	205.9	195.1	179.2	33.1	414.9
	C	2	2	2	2	2	2	2	2
	A	40.5	10.5	17.6	22.7	19.8	20.1	7.10	47.9
19	B	277.0	70.4	106.5	197.2	188.4	168.7	34.8	408.9
	C	2	2	2	1	2	2	3	2
	A	31.8	8.65	16.1	28.5	20.0	19.7	5.86	51.1
20	B	217.5	58.0	97.5	247.5	190.3	165.4	28.7	436.2
	C	1	1	2	3	2	2	1	3
	A	37.6	9.9	17.0	21.6	20.25	21.35	6.64	46.1
21	B	257.2	66.3	102.9	187.6	192.7	179.2	32.5	393.5
	C	2	2	2	1	2	2	2	2

1.2 Statistische Übersicht der Serumkonzentrationen

In der folgenden Tabelle finden sich pro Aminosäure vier Doppelspalten. Jede Doppelspalte enthält die Parameter in der Dimension mg/l bzw. µmol/l. Eine Doppelspalte ist jeweils einer Probandengruppe zugeordnet:

Gesunde Probanden (o.B.)
Alle Carcinomträger (Ca): operierte und bestrahlte Ca-Patienten, sowie ein Ca-Patient, der weder operiert noch bestrahlt wurde
Carcinomträger, die operiert wurden (OP-Ca)
Carcinomträger, die bestrahlt wurden (X-Ca)

Die Definition der einzelnen Buchstaben:

n = Anzahl der Seren
P = Postenzahl
$\bar{x}$ = Mittelwert der AS-Konzentration
x_w = dichtester Wert = mode der AS-Konzentration
$\tilde{x}$ = empirischer Median der AS-Konzentration
x_p = Postenmittelwert
R = range
x_R = Range-Mittelwert
s = Standardabweichung
z = z-Wert (Signifikanz)

Zur Berechnung der einzelnen Werte wurden die Werte der Tab. 8 - 10 (S.30 - 61) verwendet. Diese Werte sind nach Klassen unterteilt, da die geringste Auflösung des Intensitätsmessers einem Index von 0.5 entspricht (vgl. Abb. 3 - 6, S.25 - 28)

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} x_i$$

$x_w = x(y_{Max})$; dieser Wert ergab sich durch Abzählen

$\tilde{x} = x_{n/2}$

$x_p = x_{p/2}$

$$R = x_{Max} - x_{Min}$$

$$x_R = (x_{Max} + x_{Min}) : 2$$

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2;$$

$$(n-1)s^2 = \sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \frac{1}{n-1} \left(\sum_{i=1}^{n} x_i \right)^2$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

$$\bar{x} \pm s = 68.27\%$$

$$\bar{x} \pm 2s = 95.45\%$$

$$\bar{x} \pm 3s = 99.73\%$$

$$z = \left[(\bar{x}_{o.B.} - \bar{x}_{Ca}) \right] : \sqrt{(s_{o.B.})^2 + (s_{Ca})^2} \quad \text{bzw.}$$

$$z = \left[(\bar{x}_{OP-Ca} - x_{X-Ca}) \right] : \sqrt{(s_{OP-Ca})^2 + (s_{X-Ca})^2}$$

Damit die Unterschiede zwischen den Werten von o.B. und Ca bzw. von OP-Ca und X-Ca signifikant werden, muß bei $p < 0.05$ (entspricht $\bar{x} \pm 2s$) $z \geq 1.96$ sein.

Tab. 11

Ala

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	55		55		33		21	
p	18		25		14		17	
$\bar{x}$	34.8	390.6	35.2	395.1	32.6	365.9	39.5	443.4
x_w	35.15	394.5	33.3	373.8	33.6	377.1	-	-
$\tilde{x}$	34.5	387.2	33.9	380.5	32.65	366.5	38.3	429.9
x_p	34.8	390.6	35.8	401.8	33.0	370.4	38.3	429.9
R	13.05	146.5	24.9	279.5	14.35	161.1	16.2	181.8
x_R	36.03	404.4	35.8	401.3	30.48	342.1	40.1	450.1
s	2.65	29.55	6.25	70.15	2.75	31.0	4.95	55.8
z	0.1				1.2			

Arg

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	43		43		25		17	
p	13		21		12		13	
$\bar{x}$	13.2	75.8	12.85	73.8	11.85	68.0	14.35	82.4
x_w	13.85	79.5	14.2	81.5	13.15	75.5	14.2	81.5
$\tilde{x}$	13.5	77.5	12.8	73.5	12.15	69.7	14.5	83.2
x_p	13.15	75.5	13.15	75.5	11.95	68.6	14.5	83.2
R	5.05	29.0	9.15	52.6	5.80	33.3	7.75	44.5
x_R	13.3	76.5	13.0	74.5	11.30	64.9	13.68	78.6
s	1.1	6.35	2.15	12.3	1.6	9.15	2.05	11.8
z	0.2				1.0			

Tab. 11

Asp

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	55		55		33		21	
p	17		24		14		15	
$\bar{x}$	3.46	26.0	3.45	25.9	2.94	22.1	4.26	32.0
x_w	3.66	27.5	3.00	22.5	3.06	23.0	4.55	34.2
$\tilde{x}$	3.45	25.9	3.11	23.4	3.00	22.5	4.21	31.6
x_p	3.45	25.9	3.45	25.9	2.95	22.2	4.00	30.1
R	2.32	17.5	3.72	28.0	1.87	14.1	3.17	23.9
x_R	3.72	28.0	3.99	30.0	3.07	23.1	4.27	32.1
s	0.46	3.5	0.9	6.75	0.47	3.5	0.84	6.4
z		0.01				1.4		

Cys

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	55		55		33		21	
p	16		22		13		15	
$\bar{x}$	8.9	73.5	8.7	71.8	8.2	67.7	9.6	79.2
x_w	9.1	75.1	8.6	71.0	8.6	71.0	9.1	75.1
$\tilde{x}$	8.9	73.5	8.6	71.0	8.4	69.3	9.5	78.4
x_p	8.8	72.6	9.0	74.3	8.2	67.7	9.7	80.1
R	4.65	38.4	5.40	44.5	3.00	24.8	4.9	40.4
x_R	9.0	74.5	9.6	79.25	8.0	66.0	9.85	81.3
s	0.85	6.8	1.15	9.5	0.7	5.5	1.3	10.75
z		0.1				1.0		

Tab. 11

Glu

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	55		55		33		21	
P	17		24		14		15	
$\bar{x}$	6.9	46.9	6.8	46.2	4.65	31.6	10.3	70.0
x_w	7.7	52.3	5.1	34.8	5.35	36.4	11.5	78.2
$\tilde{x}$	6.8	46.2	5.35	36.4	4.9	33.3	10.1	68.6
x_p	6.8	46.2	6.8	46.2	4.65	31.6	9.15	62.2
R	9.90	67.3	16.10	109.4	8.05	54.7	13.70	93.1
x_R	7.95	54.1	9.15	62.2	5.15	34.9	10.35	70.4
s	2.0	13.4	3.9	26.5	2.0	13.4	3.75	25.6
z	0.03				1.3			

Gly

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	55		55		33		21	
P	13		25		15		17	
$\bar{x}$	16.35	217.8	16.5	219.8	15.15	201.8	18.65	248.5
x_w	16.5	219.8	15.55	207.2	15.55	207.2	22.55	300.4
$\tilde{x}$	16.5	219.8	15.85	211.2	15.55	207.2	18.3	243.8
x_p	16.2	215.8	16.8	223.8	15.25	203.2	18.0	239.8
R	5.75	76.6	10.95	145.9	6.7	89.3	7.3	97.2
x_R	16.95	225.5	17.1	227.5	14.95	199.2	18.9	251.8
s	1.2	16.0	2.45	32.65	1.35	18.0	2.3	30.65
z	0.1				1.3			

Tab. 11

His

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	54		54		32		21	
P	14		20		13		13	
$\bar{x}$	10.9	70.3	10.85	69.9	10.1	65.1	12.1	78.0
x_w	11.05	71.2	9.95	64.1	9.95	64.1	-	-
$\tilde{x}$	11.05	71.2	10.5	67.7	10.1	65.1	11.85	76.4
x_p	11.2	72.2	10.9	70.3	9.95	64.1	11.85	76.4
R	4.55	29.3	7.00	45.1	4.60	29.6	5.10	32.9
x_R	11.2	72.1	11.3	72.8	10.1	65.1	12.25	79.0
s	0.9	5.85	1.55	10.0	1.05	6.6	1.6	10.4
z	0.03				1.0			

Ile

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	53		53		31		21	
P	14		20		10		15	
$\bar{x}$	8.05	61.4	8.25	62.9	7.65	58.3	9.25	70.5
x_w	8.2	62.5	7.55	57.6	7.55	57.6	-	-
$\tilde{x}$	8.2	62.5	7.95	60.6	7.55	57.6	8.85	67.5
x_p	8.1	61.7	8.7	66.3	7.65	58.3	9.25	70.5
R	3.25	24.7	5.15	39.2	2.55	19.4	4.3	32.7
x_R	8.1	61.6	9.3	70.7	8.0	60.8	9.7	73.95
s	0.65	4.9	1.2	9.15	0.55	4.2	1.25	9.55
z	0.1				1.2			

Tab. 11

Leu

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	52		52		30		21	
p	13		20		11		14	
$\bar{x}$	14.6	111.3	15.05	114.7	13.6	103.7	17.25	131.5
x_w	14.95	114.0	14.0	106.7	14.0	106.7	15.9	121.2
$\tilde{x}$	14.95	114.0	14.0	106.7	13.55	103.3	16.4	125.0
x_p	14.5	110.5	15.65	119.3	13.55	103.3	17.05	130.0
R	6.6	50.3	11.25	85.7	6.1	46.5	8.45	64.4
x_q	14.95	114.0	16.4	124.9	13.8	105.2	17.8	135.5
s	1.2	9.1	2.65	20.2	1.3	9.7	2.6	19.9
z		0.2				1.3		

Lys

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	55		55		33		21	
p	19		23		14		15	
$\bar{x}$	27.3	186.7	26.5	181.3	23.9	163.5	30.8	210.7
x_w	28.2	192.9	23.2	158.7	23.2	158.7	-	-
$\tilde{x}$	27.5	188.1	25.3	173.1	23.9	163.5	30.4	207.9
x_p	28.8	183.3	26.1	177.9	23.5	160.7	30.4	207.9
R	18.9	129.3	23.9	163.4	13.0	88.9	19.5	133.4
x_q	27.5	187.5	28.55	195.3	23.1	158.1	30.8	210.3
s	3.4	23.4	5.15	35.25	3.1	20.9	5.1	34.8
z		0.1				1.2		

Tab. 11

Met

	o.B.		Ca		Op-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	51		51		31		19	
P	12		18		11		13	
$\bar{x}$	4.8	32.2	4.85	32.5	3.85	25.8	6.55	43.9
x_w	5.3	35.5	3.45	23.1	3.3	22.1	5.9	39.5
$\tilde{x}$	4.7	31.5	4.4	29.5	3.75	25.1	5.9	39.5
x_p	4.85	32.5	5.15	34.5	4.1	27.5	5.9	39.5
R	4.60	30.8	8.60	57.7	4.30	28.9	7.35	49.3
x_R	5.45	36.5	6.2	41.2	4.05	27.15	6.85	45.8
s	1.0	6.8	2.0	13.4	0.95	6.3	2.15	14.4
z	0.02				1.2			

Phe

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	53		53		31		21	
P	14		20		11		14	
$\bar{x}$	11.9	72.0	12.05	73.0	11.0	66.6	13.75	83.2
x_w	12.45	75.4	10.95	66.3	10.95	66.3	-	-
$\tilde{x}$	12.15	73.6	11.55	69.9	10.95	66.3	13.05	79.0
x_p	12.0	72.6	12.3	74.5	10.95	66.3	13.2	79.9
R	4.55	27.6	8.45	51.1	3.3	20.0	6.95	42.0
x_R	12.35	74.6	13.4	81.0	10.8	65.4	14.15	85.5
s	0.9	5.5	1.95	11.8	0.85	5.0	2.0	12.0
z	0.1				1.3			

Tab. 11

Pro

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	54		54		32		21	
p	12		19		12		14	
$\bar{x}$	16.9	146.8	17.9	155.2	16.6	144.2	20.1	174.6
x_w	16.7	145.1	16.7	145.1	16.7	145.1	18.9	164.2
$\tilde{x}$	16.7	145.1	17.0	147.7	16.7	145.1	18.9	164.2
x_p	17.0	147.7	18.9	164.2	17.0	147.7	21.3	185.0
R	7.1	61.7	14.5	126.0	7.1	61.7	12.3	106.8
x_R	17.6	152.2	21.3	184.6	17.6	152.2	22.4	194.1
s	1.35	11.75	2.9	25.2	1.6	13.8	3.3	28.6
z	0.3				1.0			

Ser

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	55		55		33		21	
p	16		27		14		17	
$\bar{x}$	16.15	153.7	15.9	151.3	14.75	140.4	17.7	168.4
x_w	16.55	157.5	15.0	142.7	15.1	143.7	-	-
$\tilde{x}$	16.2	154.2	15.45	147.0	15.0	142.7	17.9	170.3
x_p	16.3	155.1	16.45	156.5	14.75	140.4	17.9	170.3
R	5.05	48.0	7.7	73.3	4.35	41.4	6.7	63.8
x_R	17.05	162.0	16.7	158.9	15.0	142.5	17.15	163.2
s	1.1	10.7	2.0	18.9	1.1	10.3	1.8	17.3
z	0.1				1.4			

Tab. 11

Thr

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	55		55		33		21	
p	20		26		15		16	
$\bar{x}$	13.1	110.0	12.65	106.2	10.75	90.2	15.8	132.6
x_w	13.5	113.3	11.45	96.1	11.45	96.1	-	-
$\tilde{x}$	13.1	110.0	11.85	99.5	11.0	92.3	16.0	134.3
x_p	13.3	111.7	13.1	110.0	10.6	89.0	15.6	131.0
R	9.9	83.1	14.05	117.9	7.45	62.5	11.95	100.3
x_R	14.35	120.5	14.35	120.3	11.05	92.6	15.4	129.1
s	2.1	17.6	3.45	28.95	1.8	15.4	3.3	27.5
z	0.1				1.4			

Try

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	55		55		33		21	
p	18		22		14		15	
$\bar{x}$	5.06	24.8	4.92	24.1	4.58	22.4	5.49	26.9
x_w	5.18	25.4	4.73	23.2	4.73	23.2	5.86	28.7
$\tilde{x}$	5.18	25.4	4.73	23.2	4.62	22.6	5.41	26.5
x_p	5.13	25.1	5.02	24.6	4.56	22.3	5.41	26.5
R	2.46	12.1	3.49	17.1	1.80	8.8	2.93	14.4
x_R	5.30	26.0	5.36	26.3	4.51	22.1	5.64	27.6
s	0.49	2.4	0.73	3.55	0.44	2.2	0.79	3.8
z	0.2				1.0			

Tab. 11

Val

	o.B.		Ca		OP-Ca		X-Ca	
	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l	mg/l	µmol/l
n	54		54		32		21	
p	14		22		14		15	
$\bar{x}$	37.9	323.5	38.3	326.9	36.3	309.9	41.9	357.7
x_w	38.0	324.4	36.7	313.3	36.7	313.3	-	-
$\tilde{x}$	37.7	321.8	37.1	316.7	36.4	310.7	40.4	344.9
x_p	38.3	326.9	38.9	332.1	36.4	310.7	41.1	350.8
R	10.0	85.4	18.7	159.6	8.7	74.2	15.0	128.0
x_R	38.6	329.5	41.8	356.4	36.8	313.7	43.6	372.2
s	2.0	17.5	3.95	33.7	2.0	17.5	4.1	35.4
z	0.1				1.2			

1.3 Verteilungskurven

Um den Unterschied der Serumkonzentrationen der einzelnen Gruppen zu verdeutlichen, wurde zur graphischen Wiedergabe die Summenverteilungskurve ausgewählt.
Auf der Abszisse wurde die AS- Konzentration im Serum in µmol/l, auf der Ordinate der Summenprozentsatz der Probanden aufgetragen. (Abb. 7 - 23)

Abb. 7

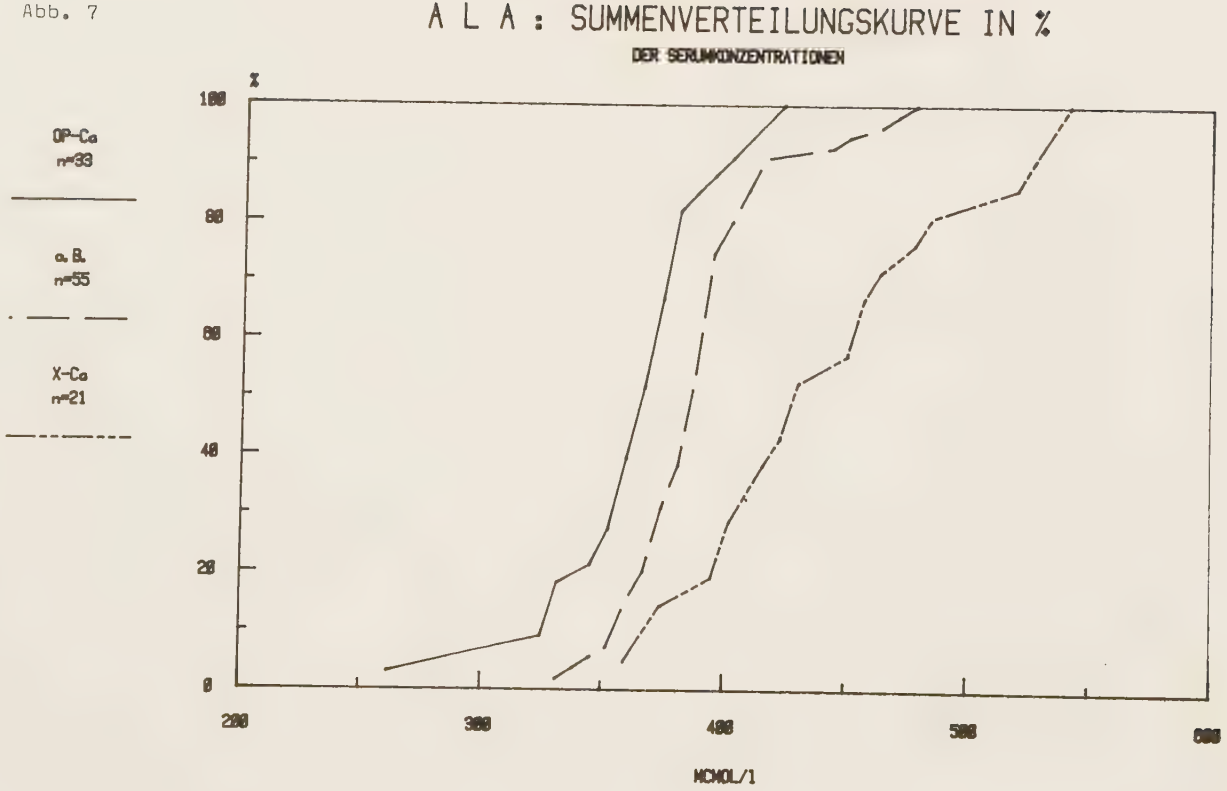

A L A : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
200
300
400
500
600
MCMOL/l
OP-Ca
n=33
a. B.
n=55
X-Ca
n=21

Abb. 8

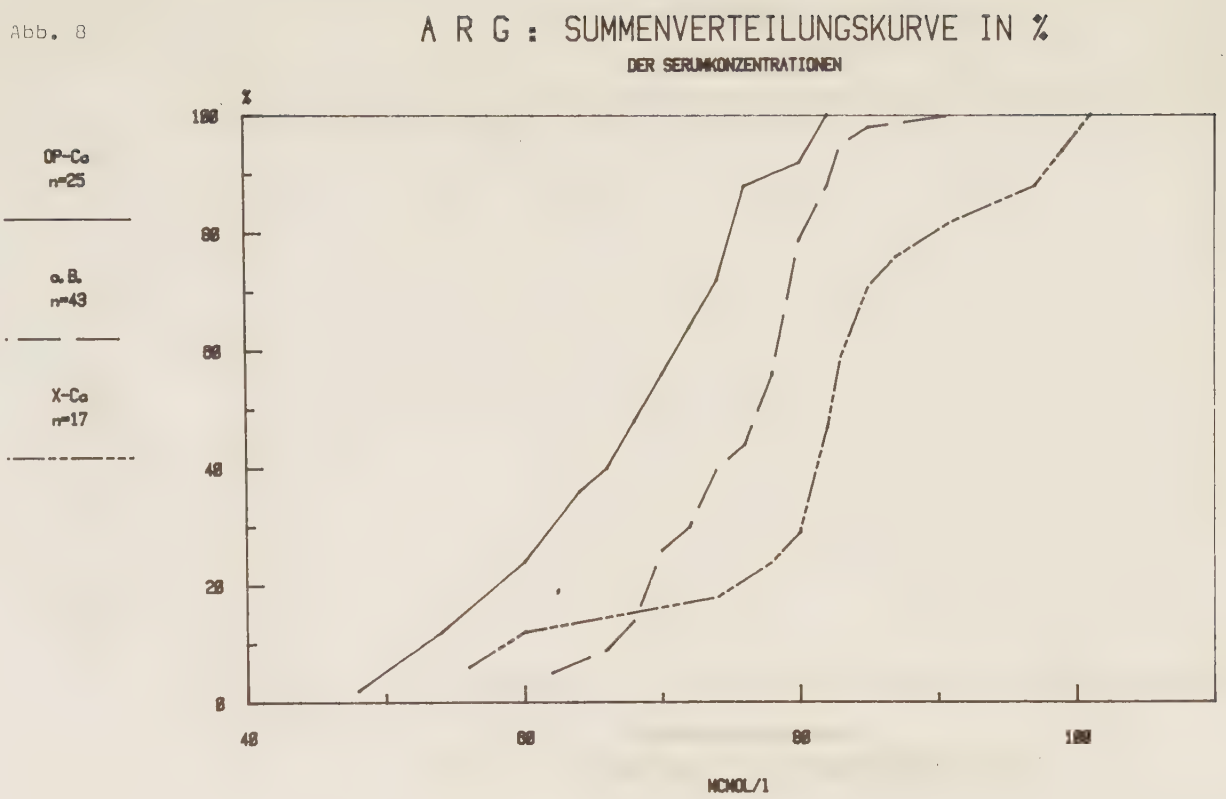

A R G : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
40
60
80
100
MCMOL/l
OP-Ca
n=25
o.B.
n=43
X-Ca
n=17

Abb. 9

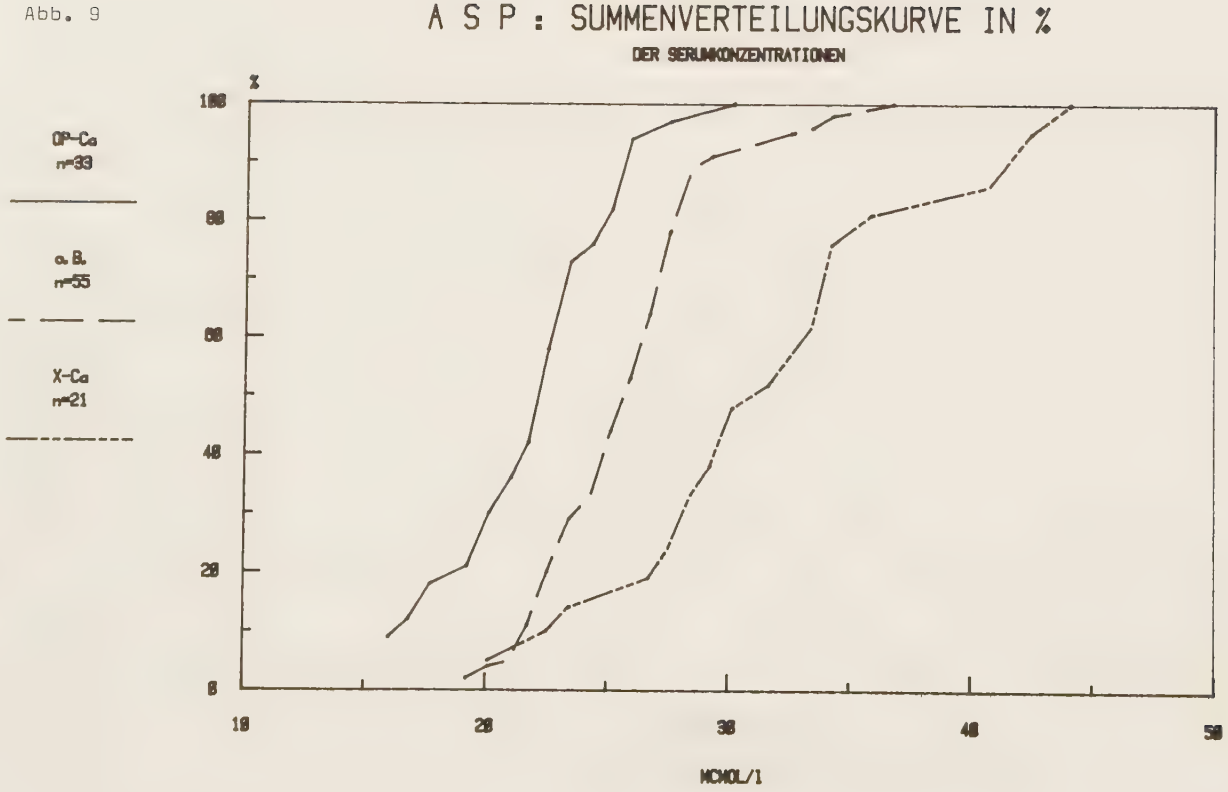

A S P : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
10
20
30
40
50
MCMOL/l
OP-Ca
n=33
o.B.
n=55
X-Ca
n=21

Abb. 10

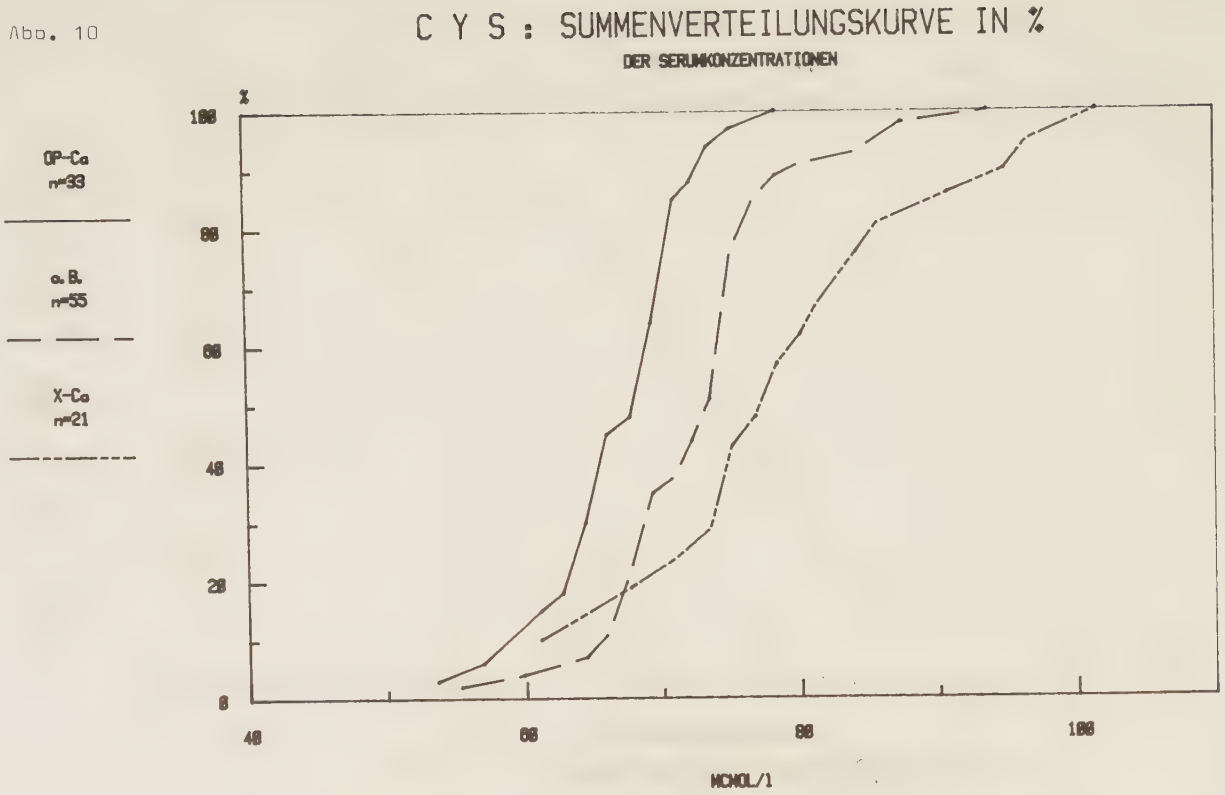

C Y S : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
40
60
80
100
MCMOL/l
OP-Ca
n=33
a.B.
n=55
X-Ca
n=21

Abb. 11

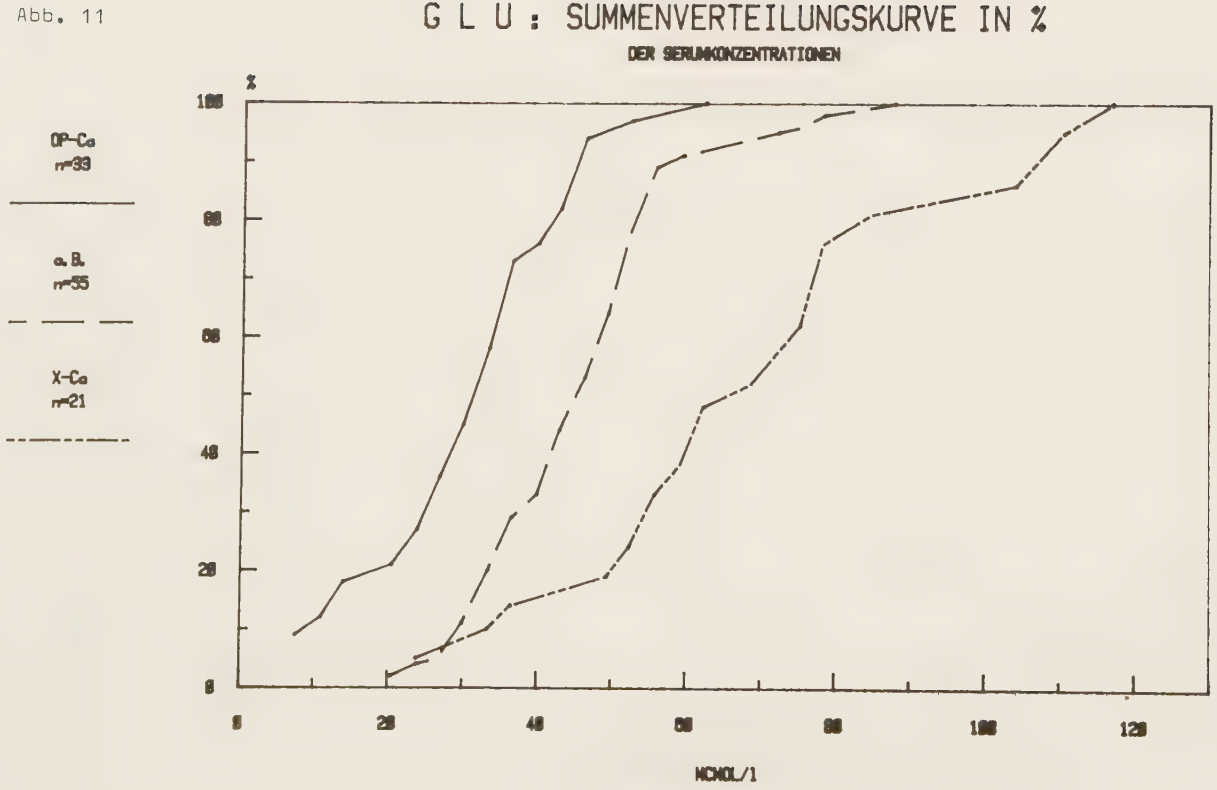

G L U : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
MMOL/l
OP-Ca
n=33
o.B.
n=35
X-Ca
n=21

Abb. 12

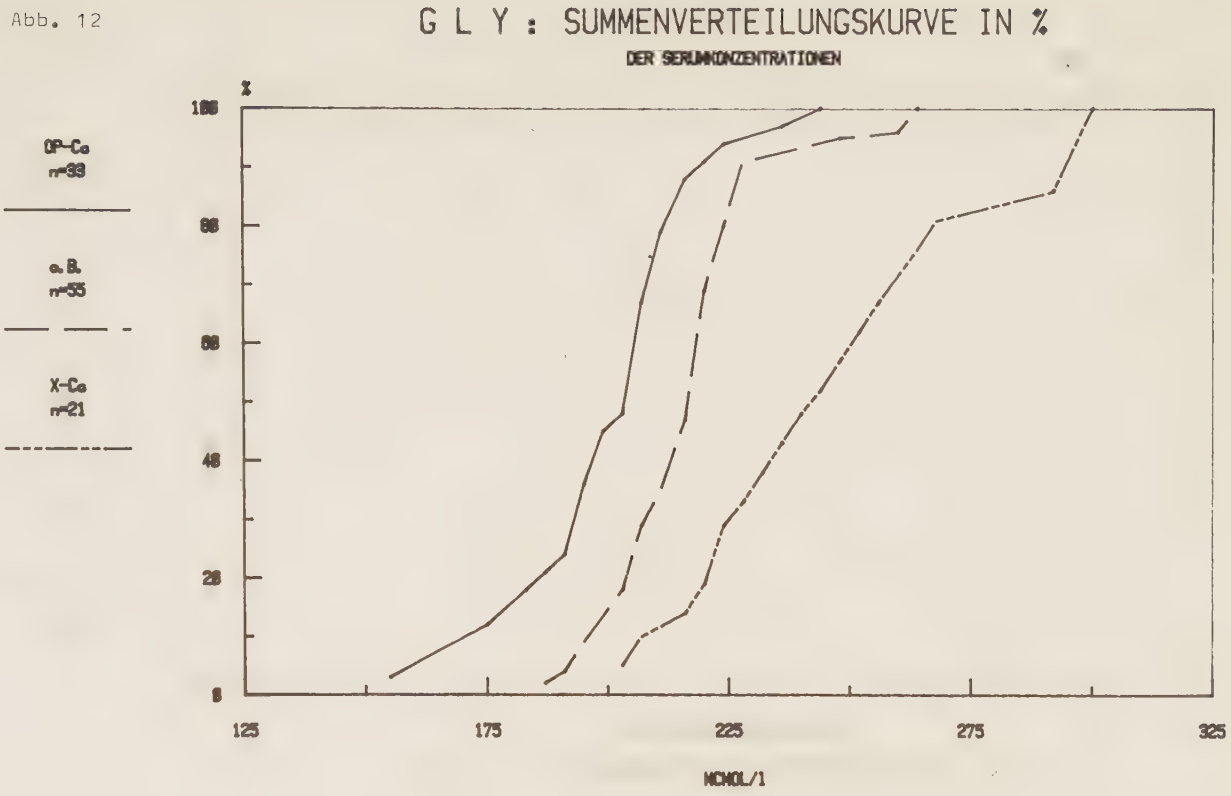

G L Y : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
125
175
225
275
325
MCHOL/1
OP-Co
n=99
o. B.
n=55
X-Co
n=21

Abb. 13

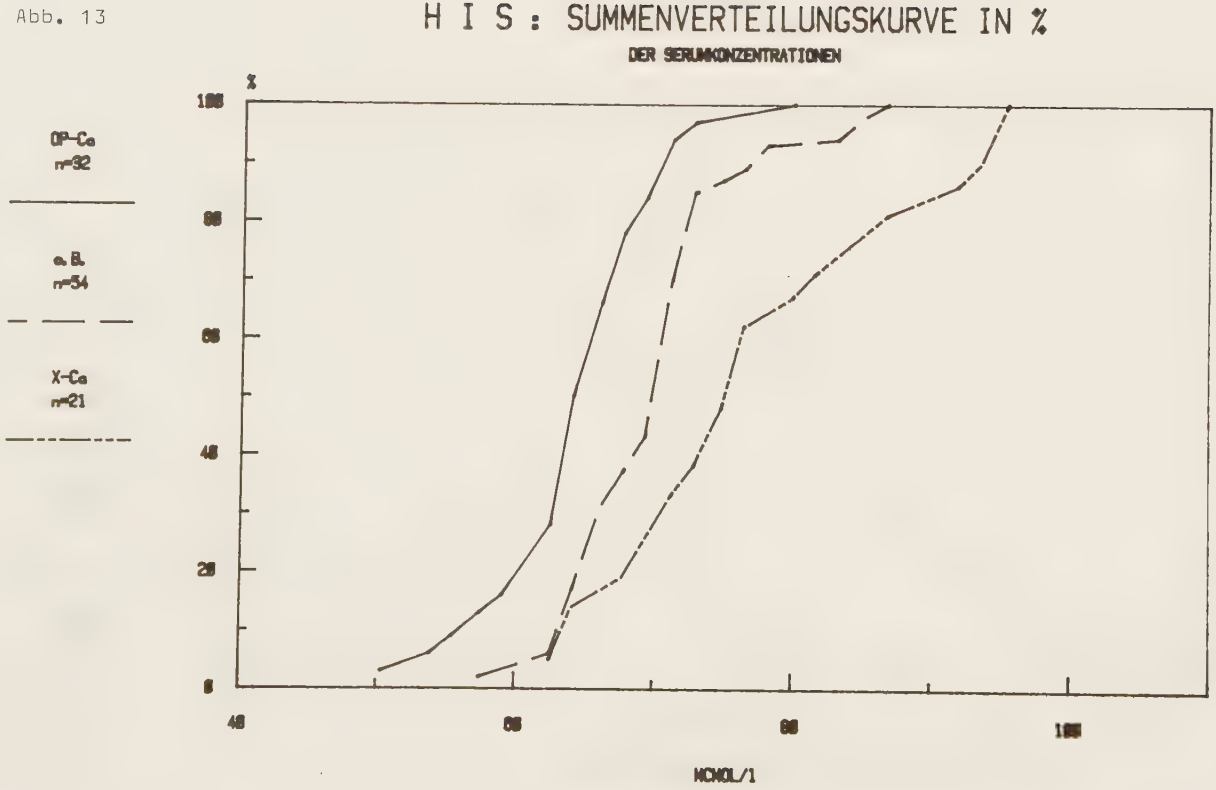

H I S : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
40
60
80
100
MCMOL/l
OP-Ca
n=32
o.B.
n=54
X-Ca
n=21

Abb. 14

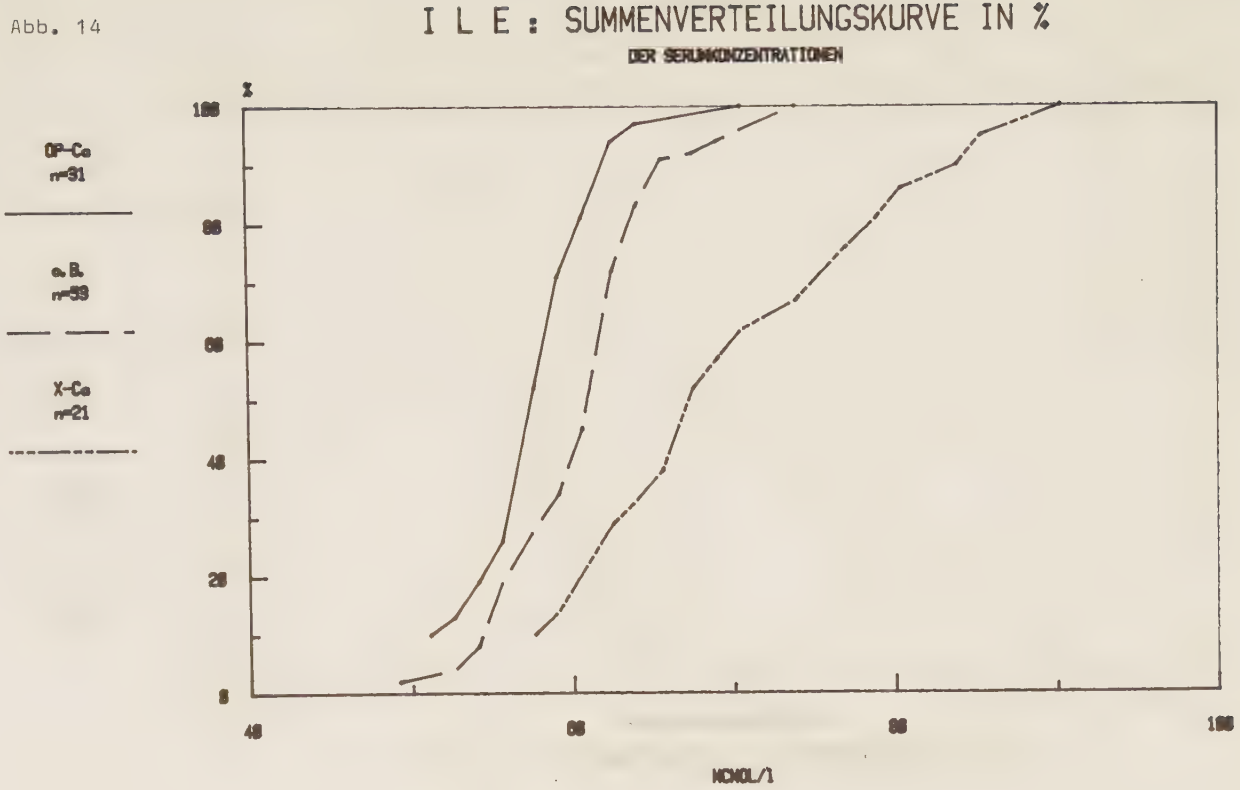

I L E : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
40
80
80
100
MCMOL/l
OP-Co
n=31
o.B.
n=59
X-Co
n=21

Abb. 15

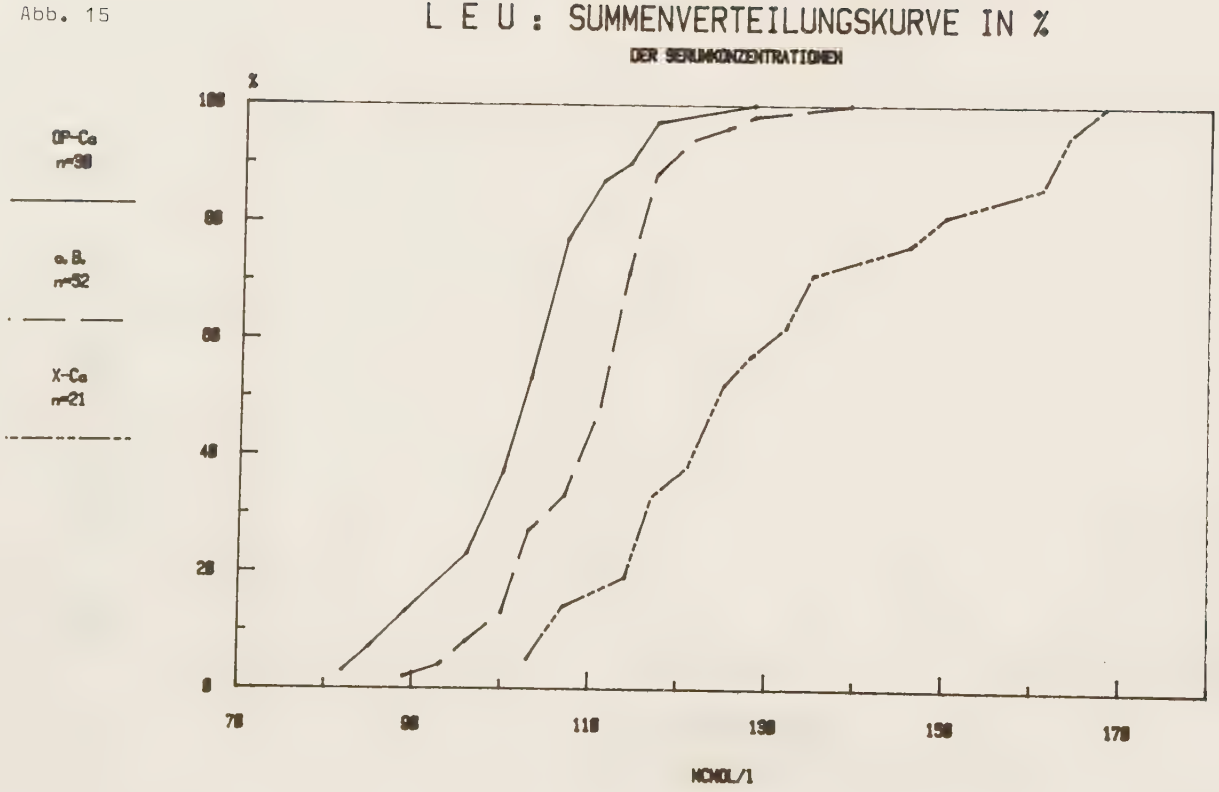

L E U : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
70
90
110
130
150
170
MCMOL/1
OP-Ca
n=98
o.B.
n=32
X-Ca
n=21

Abb. 16

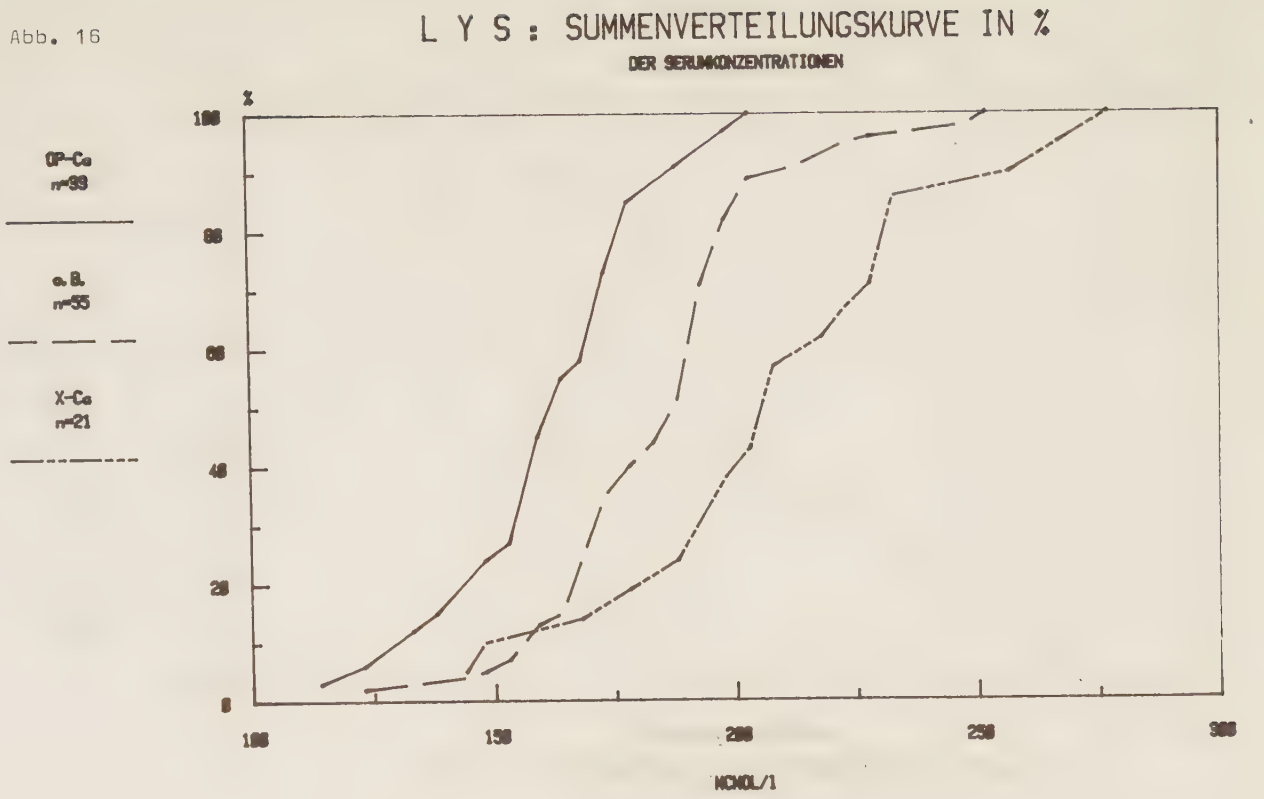

L Y S : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
100
150
200
250
300
MCMOL/l
OP-Ca
n=99
o.B.
n=55
X-Ca
n=21

Abb. 17

M E T : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %

DER SERUMKONZENTRATIONEN

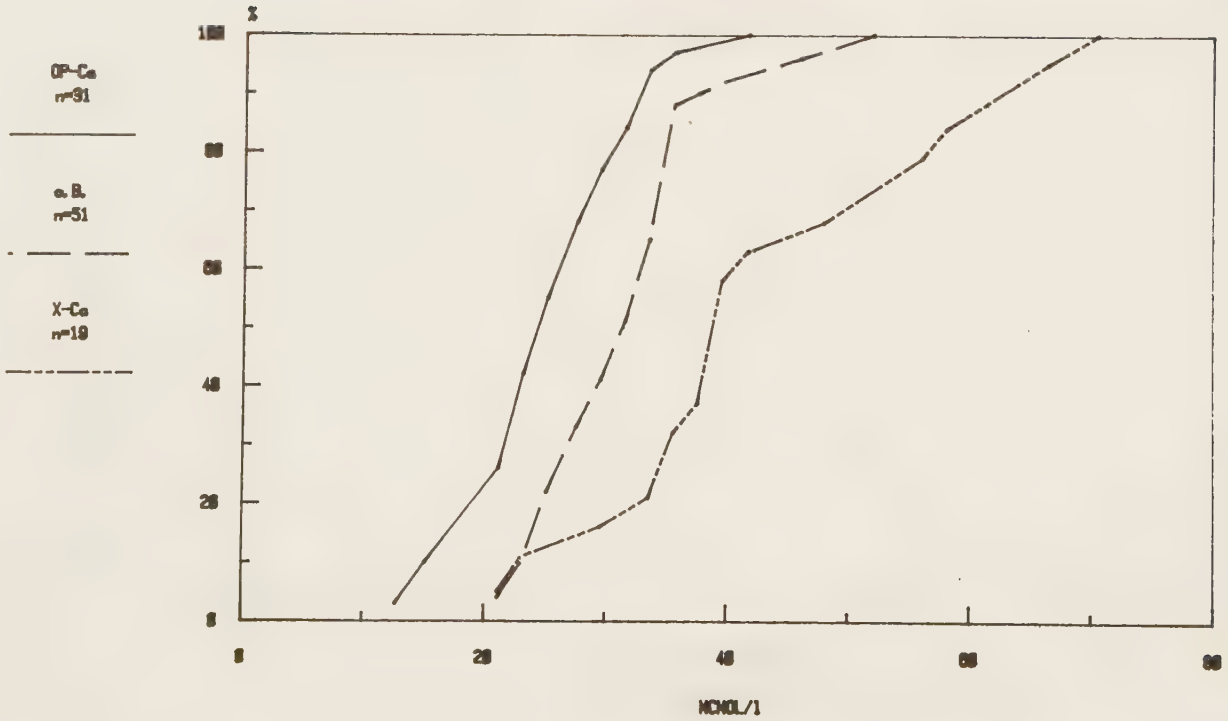


Abb. 18

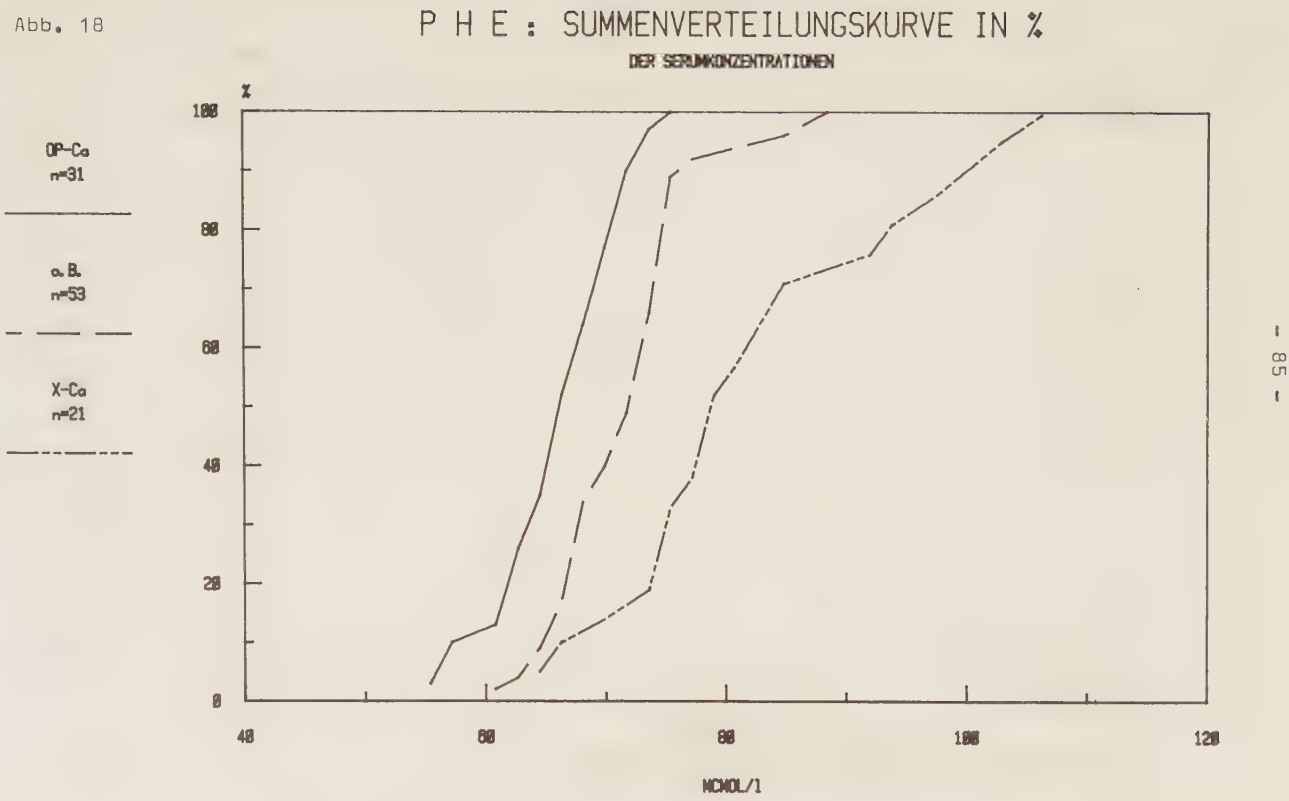

P H E : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
40
60
80
100
120
MCMOL/l
OP-Ca
n=31
o. B.
n=53
X-Ca
n=21

Abb. 19

P R O : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %

DER SERUMKONZENTRATIONEN

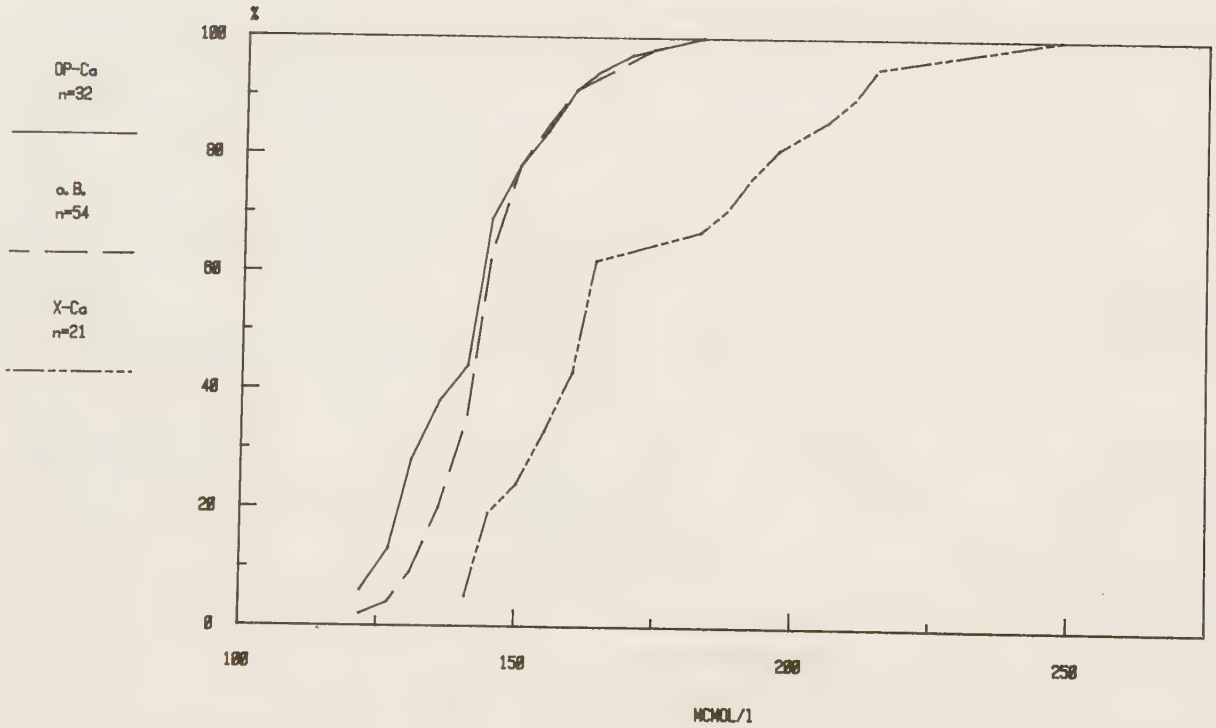


Abb. 20

S E R : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %

DER SERUMKONZENTRATIONEN

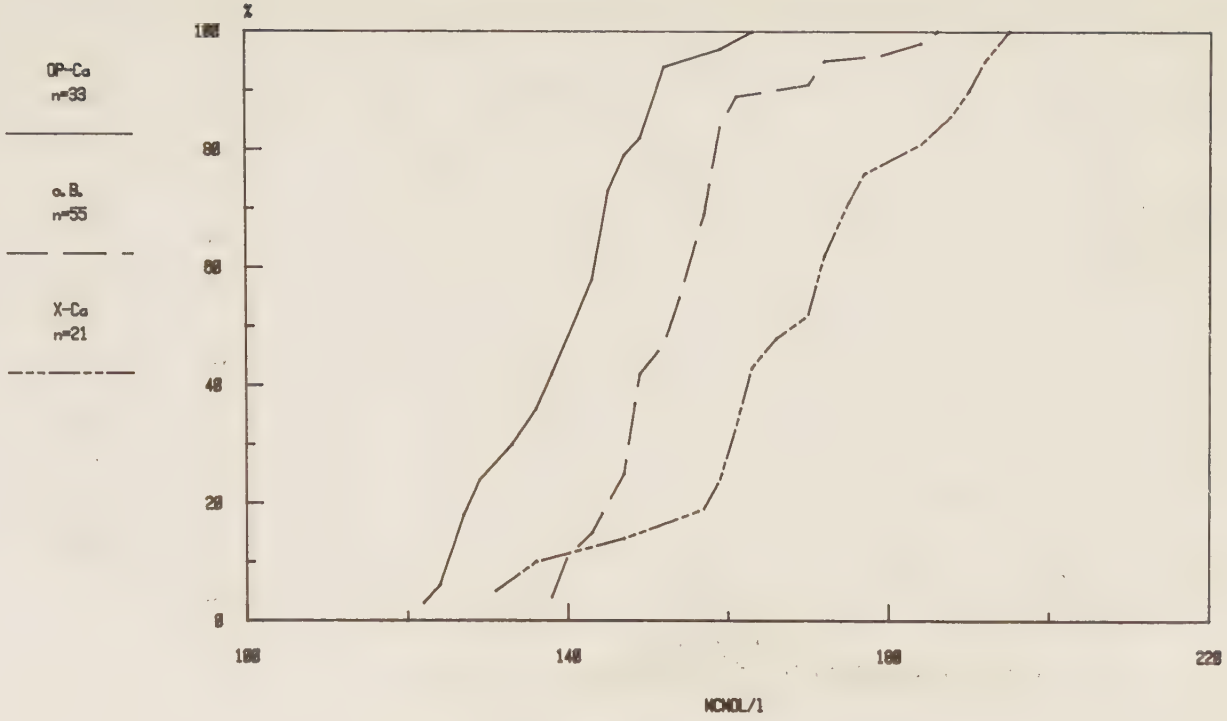


Abb. 21

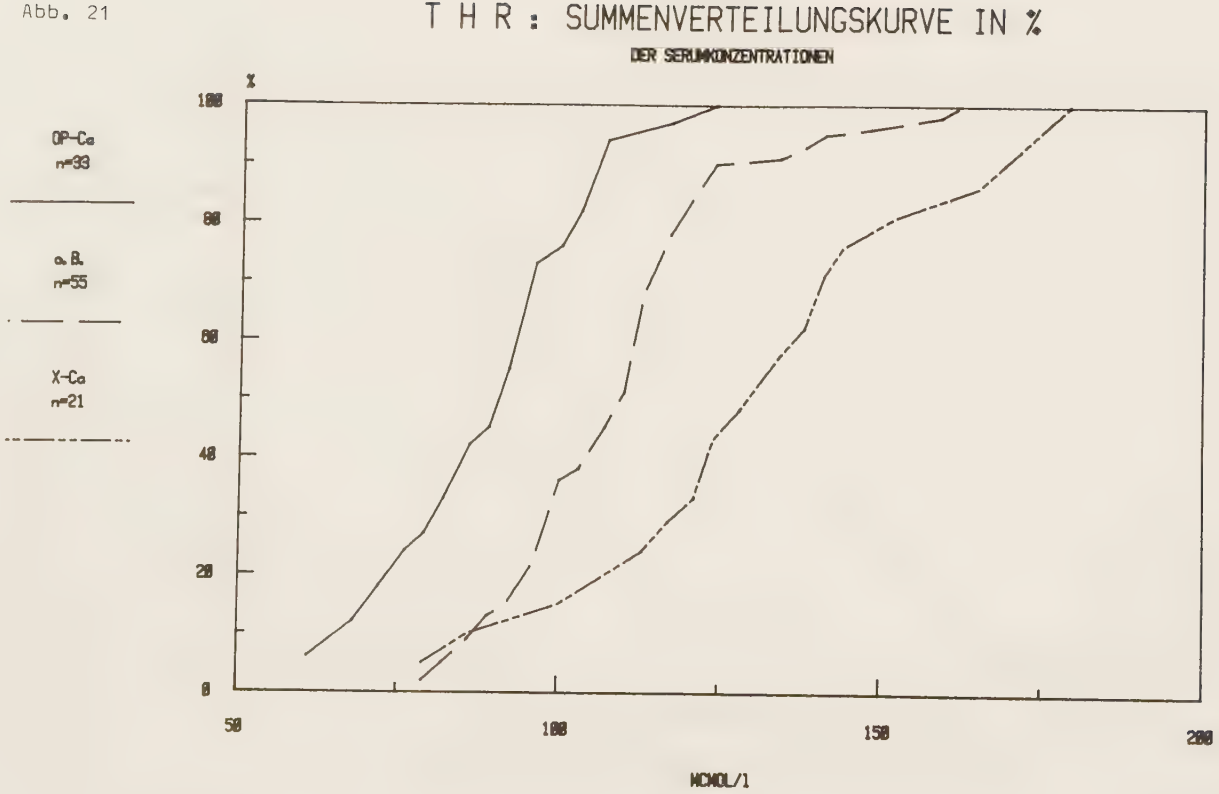

T H R : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
50
100
150
200
MCMOL/l
DP-Ca
n=33
a. B.
n=55
X-Ca
n=21

Abb. 22

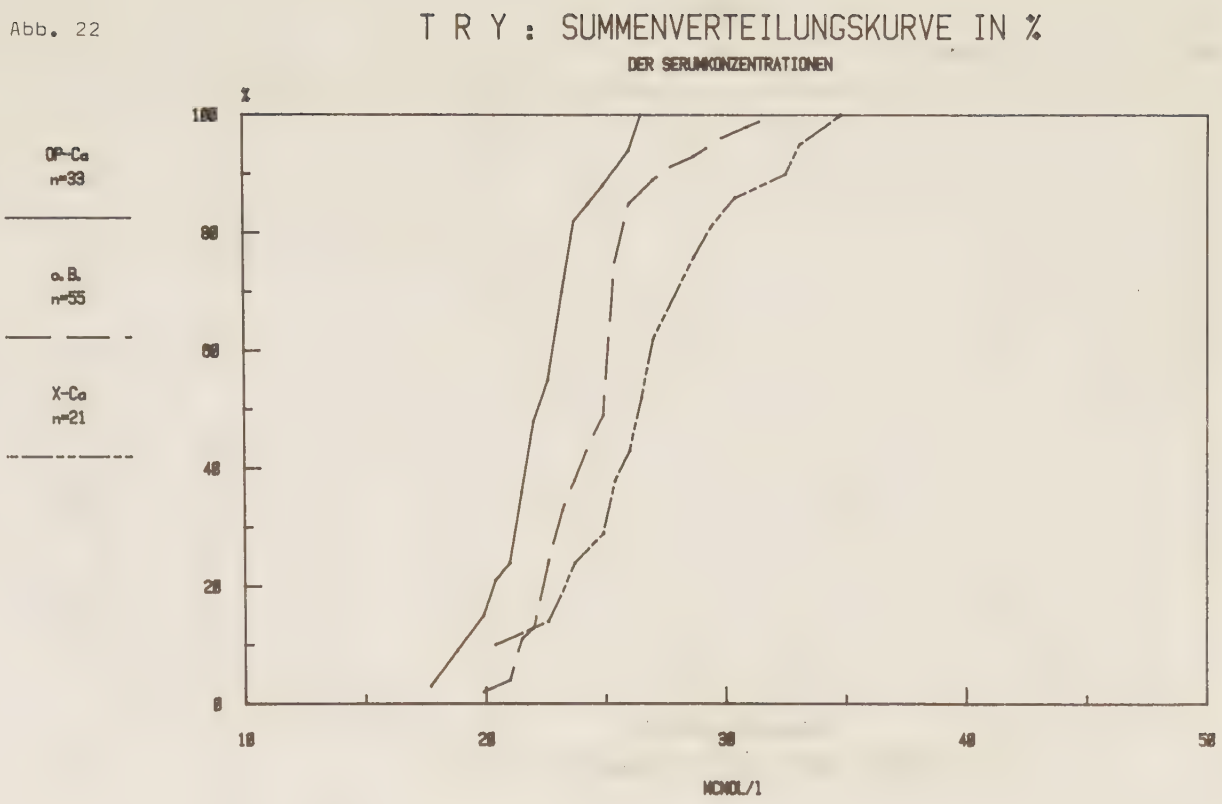
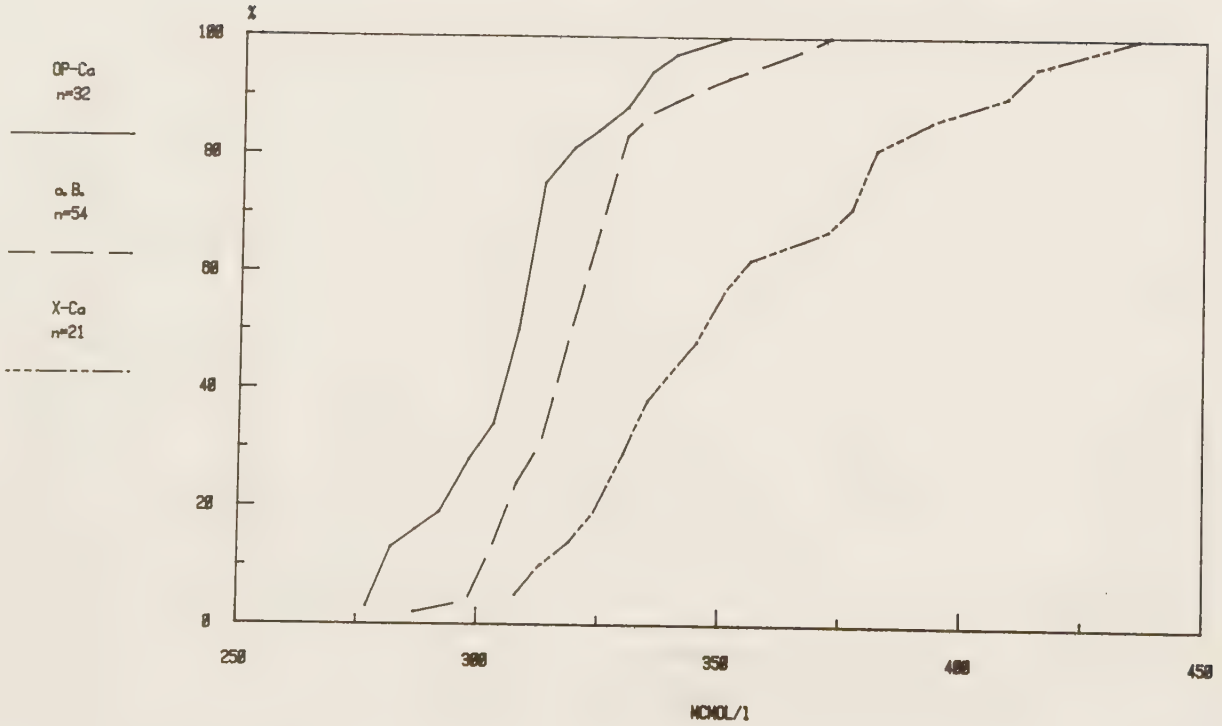

T R Y : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
10
20
30
40
50
MCMOL/l
OP-Ca
n=33
a. B.
n=55
X-Ca
n=21

Abb. 23

V A L : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %

DER SERUMKONZENTRATIONEN



2. Aminosäuren im Vergleich

2.1 Vergleich der Sigmawerte

Durch die Aufteilung der einzelnen AS-Konzentrationen der Probanden nach σ-Bereichen (vgl. S.30 ff.) fielen die unten aufgeführten Aminosäuren durch abweichendes σ ($\sigma_{AS} \gg \sigma_{Durchschnitt}$ oder $\sigma_{AS} \ll \sigma_{Durchschnitt}$) auf. So liegen z.B. die σ-Werte des Probanden Nr. 2, o.B., 2mal bei 1, 1mal bei 2, 12mal bei 3 und 1mal bei 3+ (dies bei Leucin). Dieser Wert fällt zu hoch aus im Vergleich zu den anderen σ-Werten beim selben Probanden.
Bei einem weiteren Probanden (Nr. 22, o.B.) fällt der σ-Wert von Leucin im Vergleich zu den anderen σ-Werten beim selben Probanden zu hoch aus.
Diese beiden Werte ergeben 3.8% von 52 (= Anzahl der gemessenen Leucin-Werte bei o.B.-Probanden).

Getrennt nach Probandengruppen wurden die aus dem Normbereich fallenden Aminosäuren untersucht:

o.B.

Anzahl und Häufigkeit der zu niedrigen Konzentrationen

Arg	1	2.3%
Lys	1	1.8%
Try	1	1.8%

Anzahl und Häufigkeit der zu hohen Konzentrationen

His	1	1.9%
Ile	1	1.9%
Leu	2	3.8%
Lys	1	1.8%
Pro	3	5.6%

Die AS-Konzentrationen stehen in keinem erkennbaren Verhältnis zueinander.

OP-Ca

Anzahl und Häufigkeit der zu niedrigen Konzentrationen

Ala	1	3.0%
Arg	2	8.0%
His	1	3.1%

Anzahl und Häufigkeit der zu hohen Konzentrationen

Phe	1	3.2%
Pro	1	3.1%
Try	1	3.0%

Die AS-Konzentrationen stehen in keiner erkennbaren Beziehung zueinander.

X-Ca

Anzahl und Häufigkeit der zu hohen Konzentrationen

Pro	1	4.8%

Aus diesen Zahlen ist zu ersehen, daß

1. abweichende σ-Werte bei einzelnen Aminosäuren (z.B. Arg und Pro) nicht einem bestimmten Probandenkollektiv zuzuordnen sind,
2. zu hohe oder zu niedrige AS-Konzentrationen zufällig und unabhängig voneinander auftreten,
3. die meisten Aminosäuren eines Probanden in benachbarten σ-Bereichen anzutreffen sind, d.h., daß aus der Bestimmung zweier oder dreier AS-Konzentrationen und deren Zuordnung in σ-Bereiche in vielen Fällen auch auf die σ-Bereiche der anderen Aminosäuren geschlossen werden kann.

2.2 Vergleich der Konzentrationen

Mit Hilfe der in Tabelle 11 wiedergegebenen Werte werden die AS-Konzentrationen

o.B. gegen Ca als 1 Gruppe
OP-Ca gegen X-Ca
OP-Ca gegen o.B. gegen X-Ca

verglichen.

In den Tabellen 12 - 14 wird dieser Vergleich so vorgenommen, daß jeweils bestimmte Zeichen für das Verhältnis der zu vergleichenden AS-Konzentrationen stehen. Ein mit /// bezeichnetes Feld bedeutet, daß der Wert von o.B. bei einer bestimmten Aminosäure kleiner ist als der von Ca (gilt für Tab. 12), bzw. der Wert von OP-Ca kleiner ist als der von X-Ca (gilt für Tab. 13). Ist der jeweils erstgenannte Wert größer als der zweitgenannte, so ist das Feld mit XXX bezeichnet. Ein leeres Feld bedeutet Gleichheit der Werte. Ist ein Feld in Tab. 14 mit /// bezeichnet, so gilt von den Werten: OP-Ca < o.B. < X-Ca. Ist das Feld mit XXX eingezeichnet, dann gilt o.B. < OP-Ca < X-Ca. Für ein leeres Feld gilt hier: OP-Ca = o.B. oder o.B. = X-Ca.
Alle Größenvergleiche sind quantitativ.

Tab. 12

o.B. : Ca

	Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
$\bar{x}$	///	XXX	XXX	XXX	XXX	///	XXX	///	///
x_w	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX
$\tilde{x}$	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX
x_p	///	XXX	///	///	///	///	XXX	///	///
R	///	///	///	///	///	///	///	///	///
x_R	XXX	XXX	///	///	///	///	///	///	///
s	///	///	///	///	///	///	///	///	///

	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Tyr	Val
$\bar{x}$	XXX	///	///	///	XXX	XXX	XXX	///
x_w	XXX	XXX	XXX		XXX	XXX	XXX	XXX
$\tilde{x}$	XXX	XXX	XXX	///	XXX	XXX	XXX	XXX
x_p	XXX	///	///	///	///	XXX	XXX	///
R	///	///	///	///	///	///	///	///
x_R	///	///	///	///	XXX		///	///
s	///	///	///	///	///	///	///	///

Tab. 13

UP-Ca : X-Ca

	Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
$\bar{x}$	///	///	///	///	///	///	///	///	///
x_{ω}		///	///	///	///	///			///
$\tilde{x}_{\omega}$	///	///	///	///	///	///	///	///	///
x_p	///	///	///	///	///	///	///	///	///
R	///	///	///	///	///	///	///	///	///
x_R	///	///	///	///	///	///	///	///	///
s	///	///	///	///	///	///	///	///	///

	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
$\bar{x}$	///	///	///	///	///	///	///	///
x_{ω}		///		///			///	
$\tilde{x}_{\omega}$	///	///	///	///	///	///	///	///
x_p	///	///	///	///	///	///	///	///
R	///	///	///	///	///	///	///	///
x_R	///	///	///	///	///	///	///	///
s	///	///	///	///	///	///	///	///

Tab. 14

OP-Ca : o.B. : X-Ca

	Ala	Arg	Asp	Cys	Glu	Gly	His	Ile	Leu
$\bar{x}$	///	///	///	///	///	///	///	///	///
x_w	///	///	///		///	///	///	///	///
$\tilde{x}$	///	///	///	///	///	///	///	///	///
x_p	///	///	///	///	///	///	///	///	///
R	XXX	XXX	///	///	///	XXX		///	///
x_R	///	///	///	///	///	///	///	///	///
s	XXX	XXX	XXX	///		XXX	XXX	///	XXX

	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Try	Val
$\bar{x}$	///	///	///	///	///	///	///	///
x_w	///	///	///		///	///	///	///
$\tilde{x}$	///	///	///		///	///	///	///
x_p	///	///	///		///	///	///	///
R	///	///	///		///	///	///	///
x_R	///	///	///		///	///	///	///
s	///	///	///	///	///	///	///	

Zusammenfassend kann gesagt werden:

Die meisten Werte der o.B.-Probanden sind kleiner als diejenigen der Ca-Probanden. Beim häufigsten Wert (x_w) und beim empirischen Median ($\tilde{x}$) verhält es sich umgekehrt. Der Mittelwert der AS-Konzentrationen ($\bar{x}$) ist zur einen Hälfte größer bei o.B.-Probanden, zur anderen Hälfte bei Ca-Probanden.
In der Regel haben OP-Ca-Patienten geringere AS-Konzentrationen im Serum als X-Ca-Patienten.
Im Vergleich der AS-Konzentrationen im Serum bei OP-Ca-, o.B.- und X-Ca-Probanden gilt, daß gewöhnlich die Konzentrationen der OP-Ca-Patienten geringer sind als die der o.B.-Probanden, die wiederum geringer als die der X-Ca-Patienten sind.
Abweichungen von dieser Regel finden sich bei der Standardabweichung (s) mit den Werten o.B. < OP-Ca < X-Ca bei sechs der untersuchten Aminosäuren.
Die meisten Abweichungen weist Pro auf, gefolgt von Arg, Ala und His. Bei Ile, Met und Phe sind keine Abweichungen zu verzeichnen.
Daraus folgt:

1. Auch bei Kenntnis aller AS-Konzentrationen im Blutplasma können diese bzw. der Proband keiner Gruppe zugeordnet werden. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0.05$: $z < 1.96$; Tab. 11, S.64 ff.)
   Die AS-Konzentrationen können nicht dazu benutzt werden zu diagnostizieren, ob der Patient ein Tumorträger ist oder nicht. Ebensowenig kann mit Hilfe der AS-Konzentrationen festgestellt werden, ob ein Tumorträger bestrahlt oder operiert wurde.
2. Werden alle Ca-Patienten zu einer Gruppe zusammengefaßt, so streuen deren AS-Konzentrationen stärker als die der gesunden Probanden. Die Standardabweichung der Ca-Probanden wird der der gesunden

Probanden vergleichbar, wenn Ca-Patienten in operierte, nicht bestrahlte einerseits und in bestrahlte, nicht operierte Tumorträger andererseits aufgeteilt werden.

3. Ein Ca-Patient wird nach einer Operation eine niedrigere AS-Konzentration im Blut haben als nach einer Bestrahlung. Gesunde weisen dabei einen Zwischenwert auf.

V. THERAPIEVORSCHLÄGE FÜR TUMORPATIENTEN

Das Wesen oder die Gefährlichkeit des (nichtsezernierenden) Carcinoms besteht in seinem Wachstum bzw. seiner Metastasierung. Da die Umsatzrate des Carcinoms größer ist als die der gesunden Zellen, ist auch der Aminosäuren-Verbrauch der Tumorzelle höher.
"... Aminosäurengehalt in der Interstitialflüssigkeit von ... Karzinom und nichttumortragenden Ratten untersucht." (S.801) "... Gesamtgehalte der Aminosäuren bei den Tumortieren signifikant verringert" (L 45, S.802)
"plasmocytomasis patients ... cystine and arginine are decreased." (L 76, S.349)
"Plasma Levels of Amino Acids ... in Patients with Pancreatic Glucagonomas." ... "all four patients showed ... low paa [plasma amino acids] levels." (L 63, S.340)
"... serum of patients with gastric cancer as compared with healthy subjects, the concentration of alanine and valine with methionine is lower ..." (L 86, S.898)
"Several observations have led us to propose that the concentrative process for amino acids may play a significant part in the control of growth." (S.229) "They show that the neoplastic cells have a greater ability to accumulate free amino acids than other cells;" ... "When mice bearing the Ehrlich ascites tumor were fed glycine or L-alanine, the carcinoma cells were more active in the accumulation of the free amino acid than the cells of liver and muscle." (L 21, S.231)
"In the serum of patients with gastric cancer, the amounts of serine, proline, glycine, alanine, valine, leucine and arginine were lower ... than in normal individuals." (L 43, S.9)
"The high concentrations of alanine in the tumors may be partially related to an increased tendency of certain tumors to concentrate amino acids. The same might apply to glycine or other amino acids." (S.697) "The lympho-

sarcomas exhibit markedly elevated contents of alanine and glycine. Proline was also elevated in these tissues compared to the normal tissues." (L 49, S.698)
"Differences between curves for normal and tumor-bearing animals suggest a picture of increased protein turnover in the latter ..." (L 69, S.386)
"It can be seen ... that incorporation of L-phenylalanine ... and L-lysine ... takes place into proteins of mitochondria and microsomes from both normal and malignant tissue but the incorporation under malignancy is comparatively much higher." (L 27, S.1576)
"... malignant cervical tissue ^{14}C incorporation into proteins takes place far more actively than in normal tissue preparations incubated with labelled L-leucine." ... "... the uptake of labelled amino acids by tumour tissue proteins is considerably greater than that by proteins of normal tissue." (L 8, S.110)
"The results indicate that incorporation of leucine into mitochondrial proteins in the case of malignant tissue is 2.5 times that of normal tissue." (L 9, S.114)
"... neoplastic cells are capable of rapidly utilizing glutamine to the extent that both the intracellular and extracellular concentration of the free amino acid in tissue culture were very low." (L 17, S.366)
"... an important part of the utilization of amino acids by transplantable rat tumors is the biosynthesis of nuclear proteins" ... "In nontumor tissues, the biosynthesis of nuclear proteins is apparently a relatively minor cellular function." (L 18, S.1039)
"In the tumors, the DNA concentration was greater than that of the non-tumor tissues ..." (S.62-63) "In the tumor, there was a significantly greater uptake of isotope into the nuclear RNA than into any other RNA fraction of the cell ..." ... "This study also shows the marked activity of the tumor in biosynthesis of nuclear RNA." (S.114) "The pattern for distribution

of the isotope into the proteins of the tumor was different from that of the distribution of the isotope in other tissues in that a greater percentage of the total amino acids entering the proteins of the tumor entered the nuclear proteins." (S.166) "Isotopic evidence has accumulated from a number of recent studies which supports the concept that neoplastic cells i n v i v o possess the ability to take up protein to a greater extent than nontumor tissues ..." (S.356) "Mechanisms Involved in the Role of the Tumor as a "Nitrogen Trap"" ... "A greater ability to take up molecules which are convertible to tumor proteins ... amino acids;..." (L 17, S.365)

Diese Zitate belegen, daß Ca-zellen für eine Erniedrigung der Aminosäuren-Konzentration anfälliger sind als gesunde Zellen.

"Umgekehrt kann die Tumorbildung bei Individuen, die auf Grund ihrer genetischen Konstitution tumordisponiert sind, durch eine allgemeine genetisch oder modifikatorisch bedingte Senkung des Aminosäurenspiegles unterdrückt oder wenigstens gehemmt werden. Eingehendere Analysen zeigten, daß hierbei offenbar alle gefundenen Aminosäuren beteiligt sind, wenn auch einige davon, wie zum Beispiel Glutaminsäure, Asparaginsäure ... eine Vorrangstellung einnehmen." (L 5, S.220)
"... the effect of underfeeding on tumor formation, establishment, and growth" ... "The most common result is one of retardation of the tumor process,..." (L 93, S.289) "... fast-growing malignancies would be at a disadvantage on an inadequate protein diet if tumors required the same essential amino acids needed for normal tissues." ... "... diets low in cystine, a non-essential amino acid, were also effective in preventing spontaneous mammary tumors in mice." ... "The ability of tumors to grow and multiply in malnourished and severely wasted animals

indicates that essential nutrients are being supplied by the catabolism of normal, healthy tissue in the host species. This capacity to exploit the protein reserves of the body in competition with normal cells has led to the view that the cancer cell is a sort of "nitrogen trap" which continues anabolic functions while the surrounding cell milieu is depleted of essential metabolites." (S.198) "It was considered that if a minimal amount of an essential amino acid was fed to a tumor-bearing animal, the normal tissues would utilize this nutrient to maintain their biochemical integrity. Thus, if normal tissues were able to retain their capacity to function, they would be able to compete successfully with the tumor for the limited amount of the essential nutrient supplied. The growing tumor would thus face not only a reduced intake of essential amino acid, but would also have to compete with the healthy cells for the metabolite in short supply. It was hoped that this nutritional situation, if it could be produced, would slow the growth of the tumor without damaging normal tissues and causing metabolic wasting."
(L 60, S.199)
"Maintenance of tumour-bearing mice on "synthetic" diets deficient in valine, leucine, isoleucine, threonine, phenylalanine, histidine or methionine resulted in tumour growth (sarcoma 180) which was consistently and significantly less than that observed in mice fed a nutritionally "complete" diet." (L 80, S.57)
"In our experiments, phenylalanine deficient diet suppressed the growth of transplanted tumor ..."
(L 97, S.195)
"Tumorzellen haben es im allgemeinen in einem unterernährten Wirt schwerer." (L 85, S.59)
"The antitumour activity of certain agents (at given dosage levels) was siginificantly increased by maintenance of the tumour-bearing host on diets deficient in

certain amino acids." (L 80, S.58)
"... restriction of phenylalanine or phenylalanine-tyrosine, however, was confirmed to restrain the growth of the transplanted tumor without the depleting effect on the normal tissues of the host." (L 65, S.99)

Eine Verringerung der Aminosäuren-Konzentration im Blut würde demnach eher das Tumorwachstum als die gesunden Zellen stören, wobei jedoch der Zustand des Gesamtorganismus, d.h. des Patienten, ab einem bestimmten Stadium, z.B. der Kachexie, diese Schlußfolgerung illusorisch erscheinen läßt.

"... the cachexia results from the fact that the tumor withdraw from the body some substance which is essential to good health." (L 43, S.16)

Andererseits verschafft eine Erhöhung der Aminosäuren-Konzentration dem Tumor ideale Wachstumsbedingungen.

"The amino acid content of the diet appears to be the nutritional stimulus for tumor growth, independent of general nutritional status. The data in this experiment suggest that tumor growth in patients might be increased by intravenous hyperalimentation or amino acid infusions." (L 82, S.460)
"Tryptophane added to the rat diet ... enhanced the incidence of hepatic tumors ..." ... "... the amount of tryptophane added to these diets was high." (L 32, S.111)
"The inclusion of L-tryptophan in the diet ... enhanced markedly the incidence of hepatic tumor in rats ..." (L 48, S.523)
"Occurence, the proportional incidence and the malignancy of certain tumors correlated with the level of protein intake." (L 74, S.245)
"For the incorporation of amino acid into protein a rough correlation with the growth rates of liver tumours was observed." (L 90, S.1003)

"Rats fed the amino acid- ... supplemented diets had an increased incidence of hepatic hemangioendothelial sarcomas, ..." (L 73, S.194)
"Dabei kamen wir zu dem Ergebnis, daß die freien Aminosäuren im Ursachengefüge der Tumorbildung unserer Versuchsobjekte einen so hervorragenden Platz einnehmen, daß eine allgemeine Erhöhung der Aminosäurenkonzentration ... die Tumorgenese auszulösen und zu fördern vermag, ..." (L 5, S.219-220)
"Within each dietary group, rats of heavier weight had greater tumor risk than lighter rats." (L 74, S.245)

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Ca-tragende Tiere geringere AS-Konzentrationen im Serum aufweisen als gesunde Tiere. Wenn die Annahme berechtigt ist, daß dieses Ergebnis auch auf den Menschen übertragbar ist, so lassen sich daraus vier mögliche Therapievorschläge zur Carcinombehandlung bei Menschen ableiten:

A. Um dem Tumor möglichst wenig Aminosäuren anzubieten, d.h. ihn auszuhungern, sind folgende Behandlungen angezeigt:

   1. Zufuhr einer aminosäurenarmen Diät, was auf eine proteinarme Diät hinausläuft.
   2. Zufuhr von Stoffen, die die Aminosäuren-Aufnahme in die Carcinomzelle hemmen und/oder als Aminosäuren von den Carcinomzellen verkannt werden und in die Zellen eingebaut werden.

B. Um durch einen vermehrten AS-Anfall, der durch Operation oder Bestrahlung des Tumors entsteht, kein weiteres Tumorwachstum zu bewirken, sollten folgende Therapieschemata beachtet werden:

   1. Operative Entfernung des Tumors nur dann, wenn dieser total ausgeräumt werden kann, d.h. Vermeidung von Operationen am Tumor, wenn dieser nicht total entfernt werden kann.

2. Vermeidung von Bestrahlung des Tumors, wenn dieser nicht total ausgeräumt werden kann.

1. Zufuhr einer proteinarmen Diät

Proteinarme (d.h. aminosäurearme) bzw. proteinfreie Diät führt zur Abnahme der Aminosäuren-Konzentration im Blut, die zu einer Wachstumshemmung von Carcinomen beiträgt.

"The RNA polymerase activity was stimulated by increasing the amino acid concentration in the incubation medium of the cells." ... "... a rapid decay in the RNA polymerase activity. A similar decay has been obtained after reducing the amino acid concentration." (L 35, S.71)
"Deprivation of amino acids resulted in modest decreases in cyclic AMP levels; ..." (S.551) "... amino acids, deprival of each of which leads to marked inhibition of growth and protein synthesis." (L 47, S.539)
"Fasting brings about a decrease in ribosome content ..." ... "Polyribosomes represent the fraction of ribosomes which is potentially active in protein synthesis. Fasting also reduces the ability of rat liver polyribosomes to incorporate amino acids, that is protein synthesis." (L 98, S.184)
"The patterns of response of the different amino acids after the high protein meal ..." ... "1) Marked increase in concentration ... significantly above fasting values. Isoleucine, leucine and valine belong to this group. 2) Moderate increase in concentration, with levels at no time falling below the fasting values. Included here are glutamic acid, methionine, ... phenylalanine, serine, threonine and tyrosine. 3) Moderate or small increase in concentration, ..." ... "Cystine, histidine and proline fall into this group." (L 34, S.1713)
"Blood levels of 5 other amino acids, namely lysine, threonine, methionine, arginine and tryptophan were simultaneously reduced by fasting." (L 20, S.478)

"Following the ingestion of glycine, the concentration of this amino acid in the blood increases rapidly, ..." (L 39, S.536)
"Im Blut ... wurde der Gehalt an freiem Valin, Leucin, Isoleucin, Methionin, Phenylalanin, Histidin, Arginin, Lysin, Tryptophan und Threonin bestimmt" ... "Verschiedene Ernährung hat einen deutlichen Einfluß auf den Aminosäurengehalt. Die Gesamtkonzentration der untersuchten Aminosäuren ... ist bei eiweißreichem Futter um ca. 60% erhöht." ... "Die einzelnen Aminosäuren verhalten sich im allgemeinen gleich." ... "Der Histidingehalt ist bei allen Ernährungsformen und im Hungerzustand gleich. Das Arginin ist nur wenig beeinflußbar;" (L 94, S.2157-2158)
"Der Cystin- und Asparaginsäuregehalt ist durch Hungern und verschiedene Ernährung nicht beeinflußbar." ... "Beim Prolin fällt auf, daß nur die Hungerwerte tiefer sind, ..." (S.161) "Die Gesamtkonzentration aller 19 untersuchten Aminosäuren ..." ... "Im Hungerzustand ist der Gehalt etwas kleiner." (L 95, S.162)
"Die mit PE 900 ..." ["Zusammensetzung ... L-Isoleucin ... L-Leucin ... L-Lysin ... L-Methionin ... L-Phenylalanin ... L-Threonin ... L-Tryptophan ... L-Valin ... L-Arginin ... Glycin ... L-Glutaminsäure ... L-Prolin ..."] "... ernährte Patientengruppe zeigte im Vergleich zu den gegenübergestellten Gruppen ... einen besseren Verlauf der Kenngröße Gesamteiweiß." (L 3, o.S.)
"Omission of any one of 13 essential amino acids resulted in an immediate decrease of about 30% in the protein synthesis rate per cell, due largely to a decrease in initiation rate. Omitting combinations of two amino acids had about the same effect as the absence of all 13, producing an approx. 45% decrease in the synthesis rate per cell, again largely due to slowing of initiation" (S.127) "Deprivation of each amino acid gave more or less the same result." (L 89, S.132)

"It is well documented that the inhibition of protein synthesis in mammalian cells via the deprival of one or more essential amino acids ... results in a severe inhibition of ribosomal RNA (rRNA) transcription and maturation." (L 40, S.362)
"Feeding a protein-free diet is tolerated for a limited period and can alter the metabolism of carcinogens." (S.3292) "... rats ..." ... "The most common tumor in the high-protein groups was papilloma of the urinary bladder." ... "Very-low-protein diets ... for a limited period will protect the liver from carcinogenic chemicals, ..." (L 25, S.3294)
"... L-asparagine, an amino acid essential for the growth of certain L-asparaginase-sensitive tumors." (L 37, S.978)
"... many tumors are dependent upon exogenous glutamine." (L 12, S.484)
"Since aspartic acid is involved in a diversity of anabolic pathways, perhaps it is not surprising that diets supplemented with aspartic acid promote tumor growth, ..." (S.513) "... fed 200 mg per kg body weight per day of L-aspartic acid to rats bearing Yoshida sarcoma and Guerin carcinoma tumors, and observed a 30 to 53% promotion of growth compared to tumor animals on unsupplemented diets." (S.514) "... the most pronounced tumor inhibition occurred when mice were held on a diet deficient in isoleucine. Subsequently, Walker tumor growth was found to be retarded in rats maintained on diets deficient in isoleucine ..." (L 55, S.528)
"Protein synthetic rates decrease in cells deprived of ... amino acids." (L 57, S.1786)

Zusammenfassend kann bestätigt werden, daß proteinarme (aminosäurenarme) Diät über eine Abnahme der

AS-Konzentration im Blut zur Hemmung des Tumorwachstums führt. Die Applikation einer solchen Diät setzt einen guten Zustand des Patienten voraus; bei Kachexie ist sie nicht anwendbar.

2. Anti-Tumor-Stoffe

Bestimmte Aminosäuren und deren Derivate verhindern den Einbau von Aminosäuren in Carcinomzellen und dadurch deren Wachstum. Unter den Derivaten nehmen Aminosäuren-Alkohole eine hervorragende Stellung ein.

"Histidinol is an amino acid analogue that competitively inhibits attachment of histidine to its tRNA." (L 6, S.781)
"The α-amino alcohols, histidinol and valinol, inhibited protein synthesis in the rabbit reticulocyte cell-free system by interfering with activation of histidine and valine, respectively." ... "Histidinol promoted an accumulation of $tRNA^{His}$ associated with ribosomes, and a similar result was found with valinol." (S.229)
"However, neither histidinol nor valinol inhibited protein synthesis in the presence of an excess of the corresponding natural amino acid." (L 7, S.231)
"Stable and unreactive structural analogs of several aminoacyl adenylates were prepared by condensing the corresponding amino alcohols with adenosine 5'-phosphate." ... "Each of the aminoalkyl adenylates examined was shown to be a remarkably potent inhibitor of the activation of its corresponding amino acid, competing with the amino acid and with adenosine triphosphate (ATP) for attachment to the substrate binding site of the enzyme. Furthermore, the comparative study of the inhibitory effect of an aminoalkyl adenylate and of the corresponding amino alcohol on the activation of the homologous amino acid indicates that, while both

behave as competitive inhibitors, the value of the inhibitor constant K_i of the aminoalkyl adenylate is three orders of magnitude lower than that of the amino alcohol." (L 19, S.827)
"... leucinol acts on the enzyme [leucyl-RNA synthetase] by competing with leucine. The nature of the kinetic patterns shows that it reacts with an intermediary enzyme - ATP complex." (S.305) "Leucinol inhibits the enzyme competitively with respect to leucine." (L 75, S.307)
"Histidinol, a competitive inhibitor of charging $tRNA^{His}$, was used to induce uncharged tRNA in mammalian cells. It is demonstrated that both in the presence of histidinol and under histidine depletion about 40% of the $tRNA^{His}$ is uncharged." "... the synthesis of both protein and ribosomal RNA is inhibited, ..." "It is suggested that the appearance of uncharged tRNA is one of the earliest events occurring under conditions of amino acid starvation, ..." (L 38, S.307)
"... two amino acid analogues which result in competitive inhibition of specific aminoacyl tRNA formation: histidinol, which inhibits the activation of histidine and O-methylthreonine, which blocks isoleucine activation." (L 40, S.367)
"The addition of the histidine analogue L-histidinol to mouse L cells in suspension culture results in an abrupt inhibition of protein and ribosomal RNA synthesis ..." "The inhibition of both protein and ribosomal RNA synthesis mediated by L-histidinol is rapidly reversed by the addition of L-histidine to treated cultures." (L 92, S.5251)
"L-Histidinol has been found to be a potent, reversible inhibitor of protein synthesis in cultured human cells." ... "Histidinol probably inhibits protein synthesis by decreasing the activation of histidine ..." (L 41, S.3854)
"Histidinol inhibited the growth of HeLa cells, ..." (L 91, S.70)
"Histidinol inhibits the charging of $tRNA^{His}$ and pro-

duces a functional deprivation of histidine in cultured animal cells." ... "... exposure of Friend leukemia cells to histidinol causes inhibition of rRNA and tRNA synthesis ..." (L 56, S.660)
"Histidinol and tyrosinol ..." "Both were very efficient inhibitors of protein synthesis reducing /^{3}H/leucine incorporation by more than 90% in 1hr. Two other alcohols, valinol and methioninol, also reduced protein synthesis ..." ... "... cells cultured in the presence of an amino acid alcohol are very rapidly depleted of a charged tRNA-amino acid ... causing an almost complete cessation of protein synthesis. L-Histidonol ... has been shown to be a potent inhibitor of protein synthesis in cultured mouse L-cells and human HeLa cells." (L 59, S.194)
"By experiments i n v i v o on Ehrlich mouse ascites carcinoma cells the author has shown the inhibition of radioactive glycine and glutamic acid incorporation into protein by excess of DL-methionine. Experiments carried out i n v i t r o on the same cells indicated that DL-tryptophan inhibits the incorporation of radioactive glycine into protein and that there is a summation of the inhibitory effects of tryptophan and methionine added simultaneously into the incubation medium." ... "The author suggests the possibility of the therapy of malignant tumors by excess amounts of some metabolites which these cells accumulate intensively and which displace other essential metabolites important for the tumor growth." (L 52, S.361)
"Intraperitoneal injections of carbobenzoxy (CBZ)-phenylacetyl and phenylpropionyl derivatives of amino acids, especially derivatives with more than one aromatic group, were found to markedly inhibit the growth of Ehrlich ascites tumor in mice." "... α,ε-di-CBZ-L-lysine and N-CBZ-S-benzyl-L-cysteine markedly inhibit the incorporation of L-leucine and L-phenylalanine into ascites protein." (L 44, S.207)
"Methionine ... probably was responsible for reducing

hepato-carcinoma incidence. Methionine has been found to have an anticarcinogenic effect ..." (L 73, S.194) "... inhibitory effect on tumor growth in primary screening." ... "... N-(2-Naphtalene)sulfonyl-DL-tryptophan, ... N-ethylcarbaminomethyl-L-isoleucine, N-9-fluorenylacetyl-L-phenylalanine, and N-propionyl-L-valine." ... "Some of these amino acid derivatives inhibited biosynthesis of macromolecules, DNA, RNA, and protein, in tumor cells." ... "S-Carbamyl-L-cysteine, cycloleucine, ... have been reported as amino acid analogs with antitumor activity." (L 36, S.29)
"Concentrative Uptake Of Amino Acids By The Ehrlich Mouse Ascites Carcinoma Cell" (S.57) "Glycine accumulation was inhibited by the simultaneous presence of alanine ..." (L 22, S.68)
"The mechanism of action of the nonmetabolizable α-amino acid, 1-amino-c y c l o pentane-1-carboxylic acid (ACC), was investigated in ascites tumor cells i n v i t r o. ACC replaced no natural amino acid in protein synthesis nor did it interfere with the endogenous synthesis of natural amino acids from glucose. ACC appeared to be concentrated in the cells by an active transport system utilized by some natural amino acids." ... "Although high concentrations of ACC partially inhibited the incorporation of amino acids into proteins in ascites tumor cells i n v i t r o, evidence was presented that this was due to inhibition of the transport of these amino acids into the cells." (L 84, S.203)
"... 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON) ..." ... "... demonstrate a fairly wide spectrum of antitumor action in vivo." (L 62, S.1138)
"S-carbamyl-L-cysteine was also effective against several tumours i n v i v o." (L 1, S.751)
"The free cells of the Ehrlich mouse ascites tumor show ... concentrative uptake of amino acids ..." (S.1)

Inhibitors	Alanine	Glycine	Histidine
L-Alanine		+	+
L-Arginine	+	+	+
L-Glutamate	+	+	+
Glycine	+		+
L-Histidine		+	
L-Isoleucine		+	+
L-Leucine		+	+
L-Lysine	+	+	+
L-Methionine		+	+
L-Phenylalanine	+		+
L-Proline	+	+	+
L-Serine		+	
L-Threonine		+	
L-Tryptophan	+	+	
L-Valine		+	+

(L 23, S.7 - Tabelle verändert)

"In order to develop substances capable of interfering with the utilization of L-asparagine in ... tumors, the synthesis of L-asparagine analogs was undertaken. The antitumor activity i n v i v o of N-carbobenzyloxy-L-asparagine has been described. An analog of L-asparagine, N-hydroxyasparagine, was reported, ..." (L 37, S.978)

"Carbobenzoxy-L-phenylalanine vinyl ester, N-carbobenzoxy-L-phenylalanine 1,2-dibromoethyl ester ... N-carbobenzoxy-L-phenylalanine cyanomethyl ester were found to be very potent inhibitors of Ehrlich ascites tumor growth." (L 58, S.1578)

"Azaserine ... inhibited ... leukemia L121 cells ..." ... "... azaserine and DON function ... as antagonists of glutamine, ..." (S.484) "In ... ascites cells, a plasma cell neoplasm, and Sarcoma 180, azaserine or DON have ... been shown to be actively concentrated by an amino acid transport system." (S.485) "Albizziin, or

ß-ureido-L-alanine ..." "Its activity as a glutamine antagonist ..." (S.498) "... glutamine analogs, ... azaserine, DON, ... have good effect against experimental tumors." "... S-carbamylcysteine and S-methylcarbamylcysteine have been reported to have ... significant antitumor activity, ..." (L 12, S.500) "... carbobenzoxy derivate of L-aspartate (disodium salt) was markedly inhibitory to the growth of ... lymphosarcomas in mice, ..." (S.514) "A nitrogen mustard derivative of arginine, N^2-bis(2-chloroethyl)carbamyl-L-arginine, was said to have possible activity as an anticancer drug." (S.516) "A nitrogen mustard derivative of histidine, p-/bis(2-chloroethyl)amino/-phenylacetylhistidine methyl ester • 2 HCl, appeared to be particularly effective against bone tumors ..." (S.517) "Tumor inhibition by carbobenzoxy-L-asparagine was mentioned ..." (S.520) "... tyrosine analog, L-3-nitrotyrosine, was found to have activity against liver tumor cells in mice." ... "... ethionine ... includes tumor inhibition in some systems ..." (S.521) "The proliferation of HeLa carcinoma cells i n v i t r o was inhibited by oxa-analogs of methionine and ethionine, and several derivatives of methionine such as N-chloroacetyl-, N-dichloroacetyl-, p-/bis(2-chlorophenyl)amino/ phenylacetyl-DL-methionine ethyl ester, and p-/bis(2-chloroethyl)amino/ phenacetyl-DL-phenylmethionine were found to have considerable anticancer activity in experimental animal systems." ... "... ethyl-L-cysteine, S-(2-chloroethyl)-L-cysteine, ... were partially tumor inhibitory." (S.522) "... subcutaneous administration of D-penicillamine to ... mice bearing already established ... malignant melanoma resulted in inhibition of tumor growth and metastases." ... "Two fluorinated compounds, DL-5,5,5-trifluoroleucine and DL-4,4,4,4',4',4'-hexafluorovaline, have shown antitumor properties. The former had a significant effect on survival time of mice bearing a spectrum

of leukemias, and the latter inhibited growth and killed HeLa cells i n v i t r o." ... "A derivative of serine, N-dichloroacetyl-DL-serine, has potent anticancer properties." "... mice bearing Sarcoma 37, complete tumor regression was observed, ..." (S.524) "... tha antitumor activity of certain analogs such as azaserine or DON was significantly increased by maintenance of the tumor-bearing host on diets deficient in certain amino acids." (L 55, S.528)
"... methanesulfonic acid ester of aminoglycols ..." "Their anticancer activities were evaluated against Yoshida sarcoma, mouse leukemia ... and rat leukemia ..." (L 28, S.1560)

Wegen des stärkeren Wachstums und der häufigeren Teilung von Tumorzellen (erhöhter turn-over) gegenüber gesunden Zellen, werden Aminosäuren bevorzugt in Tumoren aufgenommen. Die Aminosäuren können durch AS-Derivate (AS-Alkohole) verdrängt werden. Da zur Aufrechterhaltung der Zellfunktion nur Aminosäuren, nicht aber deren Derivate geeignet sind, kann mit Hilfe dieser kompetitiven AS-Aufnahme-Hemmer das Tumorwachstum verzögert, wenn nicht gar verhindert werden.

3. Operative Entfernung des Tumors

Zwar fällt postoperativ die Aminosäuren-Konzentration im Plasma, doch steigt sie spätestens nach der "Rekonvaleszenz" wieder an, was durch die gesteigerte Nahrungsaufnahme und Resorption der Wunde bedingt ist. Dies wiederum bedeutet für den verbliebenen Resttumor ideale Wachstumsbedingungen.

"... valine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, and cystine. Concentrations of all these acids fell during the first postoperative day, but rose rapidly to levels significantly higher than the pre-operative, thereafter returning to the normal niveau." "... alanine and histi-

dine. These acids evidenced continuing falls in concentration until the last study (seventh day), when some recovery was apparent." ... "A similar sequence of events with alanine and the branched-chain amino acids has been described in volunteers during studies of fasting. It is therefore likely that the observed changes in plasma amino acid concentrations depend on the reduced food intake ..." (S.271) "Previous studies have shown immediate falls in concentration of ... free amino acids in plasma after major surgical procedures." (S.273)
"... the fall observed after operation depends on an increased release of adrenalin which is secondary to the operation itself and/or anaesthesia." (L 77, S.274)
"... consistent fall in protein synthesis after surgery, and this suggests that a fall in body protein synthesis is the usual response to stress." (L 71, S.1037)
"Plasma levels of amino acids of patients in good nitritional status dropped an average of 34 per cent immediately after surgery." (L 67, S.1678)
"In human subjects and experimental animals, surgical procedures, fractures, or infections produce a strong acceleration of protein catabolism. At the same time the plasma amino acids are diminished." (L 24, S.104-105)
"Following surgery the plasma levels of the individual essential amino acids decreased below the preoperative plasma levels." (L 30, S.231)
"Serum Amino Acid Levels (µM/L.)

	Gastric Cancer preoperative	Gastric Cancer postoperative
Glutamic acid	146.3	93.2
Valine	144.7	139.1 "

(L 43, S.12 - Auszug aus: Table 2.)
"The tendency for metastases to develop preferentially at sites of trauma has long been familiar." (L 18, S.43)
"Injection of ^{51}Cr labeled Walker tumor cells either intravenously or via the aorta into normal rats or those

subjected to ... surgical trauma of a hind limb resulted in ... a lodgement of a greater number of cells in legs subjected to ... trauma than in the untraumatized extremity of the same animal; ..." (L 33, S.23)
"Prostata-Ca werden nur in toto ektomiert, bei Teilexzision enstehen Metastasen." (L 68, o.S.)

Da postoperativ nach einem anfänglichen Abfall die AS-Konzentraion im Serum wieder ansteigt, vermag ein verbliebener Resttumor das Angebot an Aminosäuren für sein weiteres Wachstum zu verwenden. Um dies zu verhindern, sollte der Chirurg darauf bedacht sein, den Tumor radikal zu entfernen.

4. Bestrahlung des Tumors

Die Zerstörung von Zellen, seien sie normal tätig oder Teile eines Tumors, bewirkt den Abtransport ihrer Zerfallsprodukte, zu denen auch die Aminosäuren gehören, im Blut. Diese Erhöhung der Aminosäuren-Konzentration verschafft dem lebensfähigen Resttumor ideale Wachstumsbedingungen.

"In the case of breast cancer ... some workers claim an increased incidence of metastases in the ipsilateral lung and skin which fall into the treatment field." ... "Survival in this irradiated group of breast cancer patients now appears to be significantly decreased ..." (L 18, S.44)
"... the enhancement of the spread and growth of tumour metastases by irradiation." (S.82) "... rate of pulmonary metastases was increased in transplanted and spontaneous mammary carcinomas ... of mice and rats, following single exposure doses of radiation ranging from 400 to 3000r." ... "... advanced tumours with higher probability of metastasis had an enhanced growth of metastases following local tumour irradiation." (L 29, S.84)

"Tumours can be induced de novo in previously normal tissues, by physical means (e.g. X-rays ...) ..." (L 13, S.289)
"Unter 392 bewertbaren MFM [Mehrfachmalignome] konnte in 22 Fällen (5.6%) eine radiologische ... Induktion des Folgemalignoms als wahrscheinlich angenommen werden." (S.157)
"Unsere Ergebnisse unterstreichen die bekannte karzinogene Wirkung der Radiotherapie ..." (L 53, S.167)
"Mice were implanted with a lymphosarcoma ..." ...
"Metastases ... were larger if the tumour had been irradiated than if not." (L 79, S.508)
"... local irradiation of Pr [primary tumour] ... was also responsible for stimulating growth of metastases already established before treatment ..." (L 88, S.812)
"If tumours recurred locally after radiotherapy and were then removed surgically, the incidence of lung metastases was significantly greater than that after surgery of unirradiated tumours." (S.342) "... the incidence of metastases is greater from irradiated than unirradiated tumours, whether large or small ..." (L 78, S.345)

Wie nach einer Operation findet auch nach einer Bestrahlung ein Anstieg der AS-Konzentration im Serum statt. Damit ein verbliebener Resttumor die Aminosäuren nicht dazu verwendet weiter zu wachsen, sollte die Bestrahlung des Tumors die Zerstörung aller malignen Zellen bewirken.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Beinahe 20% der in der BRD lebenden Bevölkerung wird an einer bösartigen Neubildung sterben. Diese erschreckend hohe Zahl führte zu den Fragen, ob eine Änderung der Behandlungsmethoden und eine Umstellung der Ernährung sich positiv auswirken können. Deshalb wurde die Aminosäuren-Konzentration im Blut als diagnostischer Tumormarker untersucht.

Ein Kollektiv, bestehend aus 110 Probanden aus dem Patientengut der Universitäts-HNO-Klinik Würzburg im Jahr 1977, wurde in drei Gruppen unterteilt:

1. Nicht-Ca-Patienten
2. Ca-Patienten, die operiert, aber nicht bestrahlt wurden
3. Ca-Patienten, die bestrahlt, aber nicht operiert wurden

Folgende 17 Aminosäuren wurden untersucht:

Alanin	Lysin
Arginin	Methionin
Asparagin-Säure	Phenylalanin
Cystin	Prolin
Glutamin-Säure	Serin
Glycin	Threonin
Histidin	Tryptophan
Isoleucin	Valin
Leucin	

Zur Erkennung der Aminosäuren-Konzentration im Blut wurde die Methode nach J. AIRHART et al. (L 4) verwendet: Dansylierte Aminosäuren wurden auf eine Folie aufgetragen und anschließend in zwei Lauflösungen gelegt. Unter UV-Licht fluoreszierten die einzelnen Aminosäurenpunkte; die Stärke der Fluoreszenz ist proportional zur Konzentration der Aminosäuren.

Zur Feststellung der Leuchtintensität wurde ein Zoom-Mikroskop mit vorgeschaltetem UV-Filter und ein Intensitätsmesser benutzt.
Standardseren ergaben eine lineare Korrelation zwischen Aminosäuren-Konzentrationen und Leuchtintensität. (vgl. Abb. 24)
Mit Hilfe von Eichkurven konnten die Aminosäuren-Konzentrationen der Probanden bestimmt werden; die Werte stimmen mit denen anderer Methoden überein. Die einzelnen Aminosäuren aller Probanden wurden zusammengefaßt und in Summenverteilungskurven dargestellt (als Beispiel vgl. Abb. 25).
Im Durchschnitt hat ein operierter Ca-Patient eine niedrigere Aminosäuren-Konzentration als ein bestrahlter Ca-Patient, wobei ein gesunder Proband einen Zwischenwert aufweist. Der einzelne Patient kann jedoch auf Grund seiner Aminosäuren-Konzentration keiner dieser Gruppen zugeordnet werden. Damit scheidet die Aminosäuren-Konzentration im Blut als Tumor-marker aus.

Die Frage der Tumortherapie und diätetischen Umstellung wurde anhand einer Literaturrecherche durchgeführt.
Viele Untersucher stimmen darin überein, daß der turn-over von Aminosäuren bei Ca-zellen höher ist als bei gesunden Zellen. Die Aminosäuren-Konzentration im Blut ist deshalb bei Ca-Patienten niedriger als bei gesunden Probanden. Wegen des erhöhten turn-over der Tumorzellen wirkt sich eine Erniedrigung der Aminosäuren-Konzentration im Blut für diese schädlicher aus als für die übrigen Zellen. Bestrahlungen des Tumors führen zu einer Zerstörung seiner Zellen und damit auch zu einer Erhöhung der Aminosäuren-Konzentration im Blut.
Operatives Vorgehen führt je nach Wundverhältnissen zu einer Erniedrigung der Konzentration, die sich aber in der dritten postoperativen Woche normalisiert und danach auf höhere Werte steigt.

Abb. 24

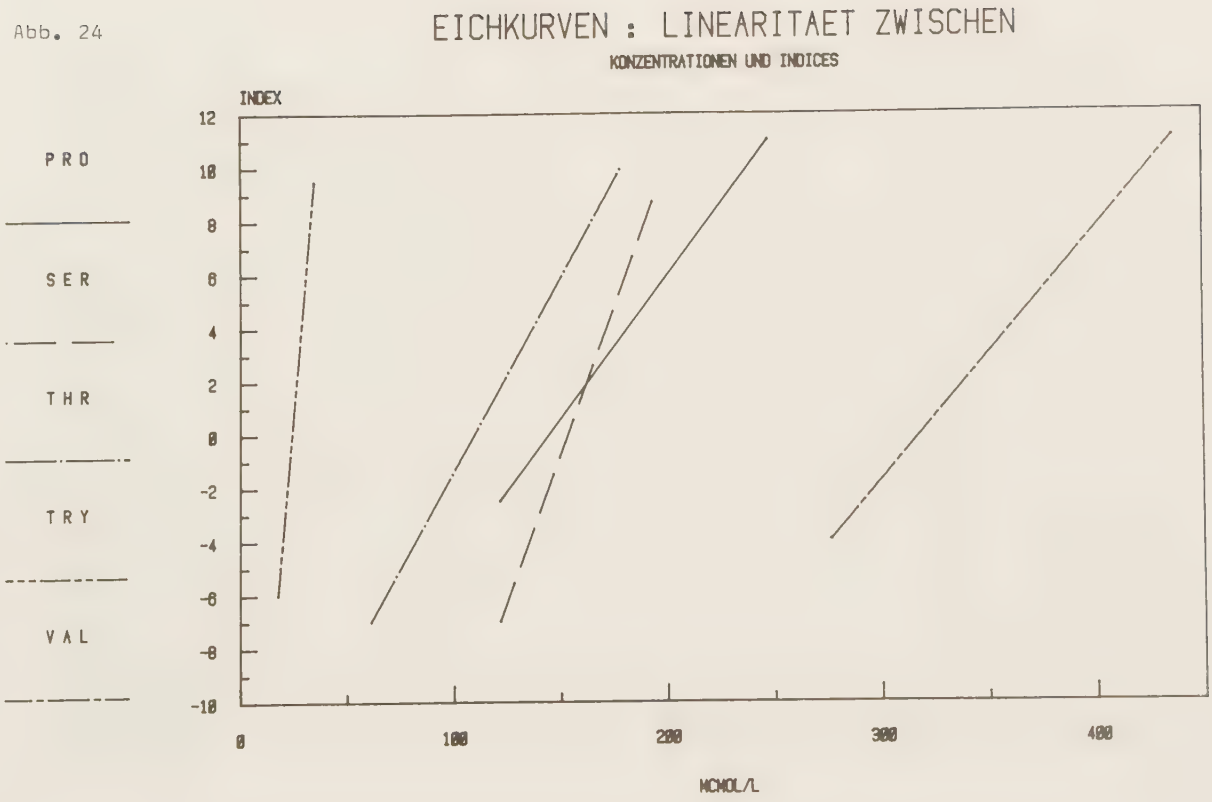
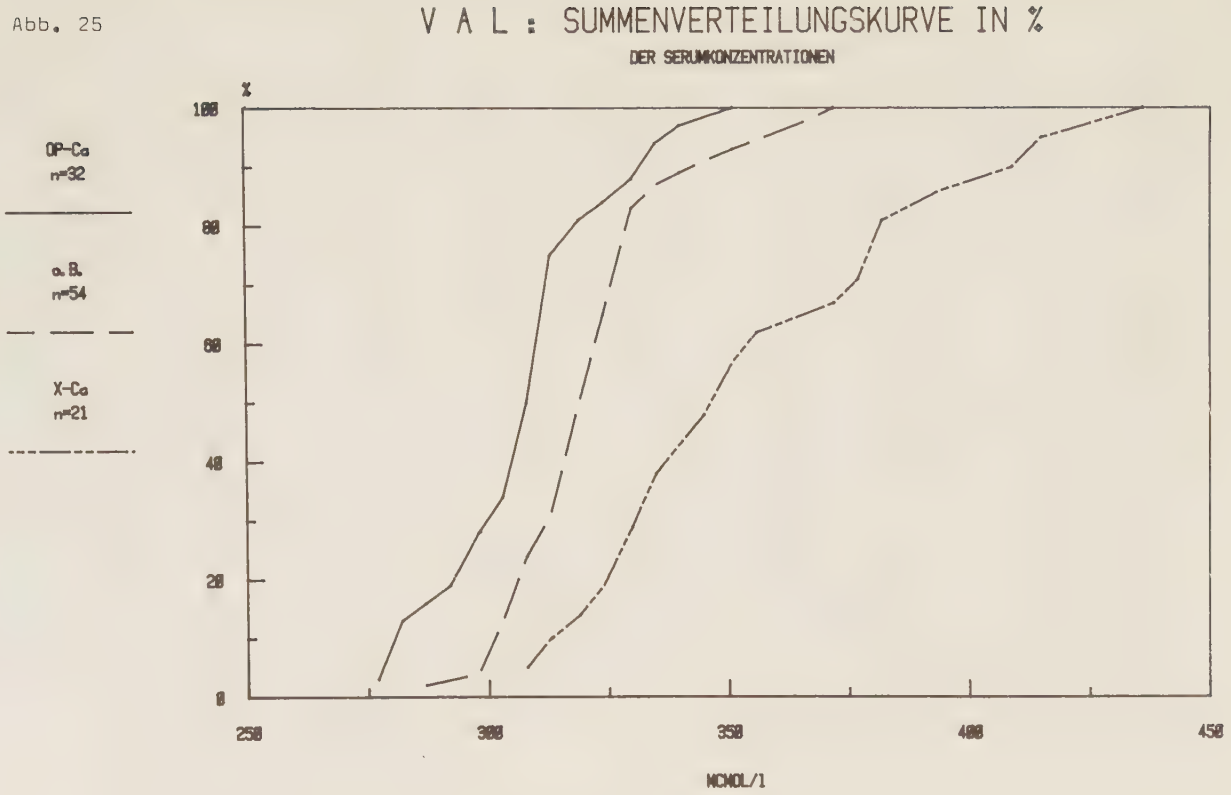

EICHKURVEN : LINEARITAET ZWISCHEN
KONZENTRATIONEN UND INDICES
INDEX
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
100
200
300
400
MCMOL/L
PRO
SER
THR
TRY
VAL

Abb. 25


V A L : SUMMENVERTEILUNGSKURVE IN %
DER SERUMKONZENTRATIONEN
%
100
80
60
40
20
0
250
300
350
400
450
MCMOL/l
OP-Ca
n=32
α. B.
n=54
X-Ca
n=21

Werden durch diese beiden Behandlungsmethoden nicht alle Tumorzellen zerstört, so entstehen für die verbliebenen Tumorzellen ideale Wachstumsbedingungen. Dies hat eine erhöhte Metastasen- und Rezidivrate zur Folge.

Andere Untersucher erforschten die Rolle von Stoffen, die den Einbau von Aminosäuren in Tumorzellen hemmen. Die Gabe dieser Stoffe führte zu einer signifikanten Verlangsamung des Tumorwachstums und verhinderte das Entstehen von Metastasen und Tumorrezidiven. Unter diesen Hemmern nehmen die Aminosäuren-Alkohole eine bedeutende Stellung ein.

Trotz der geringen Fallzahl (110 Probanden) können folgende Aussagen gemacht werden:

1. Die operative Entfernung eines Tumors sollte nur dann beabsichtigt werden, wenn dieser in toto herausgenommen werden kann. Es dürfen also kein Resttumor und keine Metastasen zurückbleiben. Ein Problem bildet die Erkennung von Mikrometastasen.
2. Die Bestrahlung eines Tumors sollte nur dann durchgeführt werden, wenn die berechtigte Annahme besteht, daß dieser ganz zerstört werden kann.

Diese beiden Punkte beinhalten nur die kurative Behandlung von Tumoren. Palliative Behandlungen fallen nicht darunter.

3. Aminosäurenarme bzw. -freie Diät führt zur Abnahme der Aminosäuren-Konzentration im Blut, die zu einer Wachstumshemmung von Carcinomen beiträgt. Eine solche Diät ist postoperativ nach kurativer Behandlung angezeigt.
4. Stoffe, die eine Erniedrigung der Aminosäuren-Aufnahme in die Carcinomzelle bewirken, hemmen das Wachstum von Tumoren. Diese Wirkung ist von Aminosäuren-Alkoholen bekannt. Weitere Versuche mit ihnen sollten durchgeführt werden.

5. Die Methode nach J. AIRHART et al. (L 4) zur Bestimmung der Aminosäuren-Konzentration im Serum ist ein schnelles chemisches Verfahren, das ähnliche Ergebnisse liefert wie andere Methoden zur Bestimmung der Aminosäuren-Konzentration, etwa wie Säulen- oder Papierchromatographie.
6. Obwohl im Durchschnitt operierte Ca-Patienten niedrigere Aminosäuren-Konzentrationen im Blut als Gesunde, und diese wiederum geringere Konzentrationen als bestrahlte Ca-Patienten aufweisen, ist die Aminosäuren-Konzentration im Blut beim einzelnen Patienten kein geeigneter Tumor-marker.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 ADAMSON, R.H. — Anti-tumour Activity of S-Carbamyl-cysteine Nature 217, 751-752 (February 1968)

2 ADIBI, S.A. — Influence of dietary deprivations on plasma concentration of free amino acids of man Journal of Applied Physiology 25 (1), 52-57 (July 1968)

3 AHNEFELD, F.W., GRÜNERT, A., DÜLP, R. — Investigations and Development of Nutritional Concepts in Respect to the Pathobiochemical Status. 1st European Congress on Parenteral and Enteral Nutrition Stockholm (2.-5. Sept. 1979)

4 ALBART, J., SIPIGA, S., SANDERS, H., KHAIRALLAH, E.A. — An Ultramicro Method for Quantitation of Amino Acids in Biological Fluids Analytical Biochemistry 53, 132-140 (1973)

5 ANDERS, F.,
DRAWERT, F.,
KLINKE, K.,
REUTHER, K.H.
Genetische und biochemische Untersuchungen über die Bedeutung der Amino- und Nucleinsäuren im Ursachengefüge von Neoplasmen (Tumoren und Gallen) Ein Dauermodifikations- bzw. Prädeterminationsphänomen
Experientia 19, 219-224 (1963)

6 AUSTIN, S.A.
Effect of Histidinol on the Initiation and Elongation of Protein Synthesis in Krebs II Ascites Cells
Biochem. Soc. Trans. 4 (4), 781-783 (1976)

7 BALKOW, K.,
RABINOWITZ, M.
Increased Binding of Transfer Ribonucleic Acid Species to Ribosomes under Conditions Interfering with Their Aminoacylation
Molecular Pharmacology 9, 229-236 (1973)

8 BANERJEE, A.K.,
BANERJEE, S.,
ROY, S.C.
Studies in Human Malignant Tissue: Part I - Protein Synthesis in Malignant & Normal Cervix uteri
Indian J. Biochem. 2, 109-112 (June 1965)

9 BANERJEE, S.,
ROY, S.C.
Studies in Human Malignant Tissue: Part II - Incorporation of L-Leucine - ^{14}C into Mitochondrial Protein of Human Normal & Malignant Cervix uteri
Indian J. Biochem. 3, 114-118 (1966)

10 BARBIANO DI BELGIOIOSO, G., SANTAGOSTINO, A.
Analisi degli aminoacidi liberi nel plasma umano: Modificazioni tecniche
L'Ospedale Maggiore 63, 1135-1141 (1968)

11 BEKESI, J.G., WINZLER, R.J.
Inhibitory Effect of D-Glucosamine on the Growth of Walker 256 Carcinosarcoma and on Protein, RNA, and DNA Synthesis
Cancer Res. 30, 2905-2912 (December 1970)

12 BENNETT, L.L.
Glutamine Antagonists
in:
SARTORELLI, A.C., JOHN, D.G.
Handbook of Experimental Pharmacology 38 (2): Antineoplastic and Immunosuppressive Agents. Part II
New York (1975) 484-511

13 BERENBLUM, I. (ed.)
Carcinogenesis as a Biological Problem
Amsterdam - Oxford (1974)

14 BERTOLINI, A.M., SANTAGOSTINO, A.
Descrizione di un caso plasmocitoma atipico "non secernente" Determinazione degli aminoacidi liberi plasmatici
Haematologica (Pavia) 56, 304-314 (1971)

15 BERTOLINI, A.M., SANTAGOSTINO, A., BARBIANO DI BELGIOIOSO, G.
The Behavior of Free Aminoacids in the Plasma of the Aged
Geront. Clin. (Basel) 14, 43-55 (1972)

16 BUSH, H.,
DAVIS, J.R.,
HONIG, G.R.,
ANDERSON, D.C.,
NAIR, E.V.,
NYHAN, W.L.
The Uptake of a Variety of Amino Acids into Nuclear Proteins of Tumors and Other Tissues
Cancer Res. 19, 1030-1039 (1959)

17 BUSH, H.
An Introduction to the Biochemistry of the Cancer Cell
New York (1962)

18 CARTER, R.L.
General Pathology of the Metastatic Process

in:
BALDWIN, R.W. (ed.)
Secondary Spread of Cancer
London (1978) 5-65

19 CASSIO, D.,
LEMOINE, F.,
WALLER, J.-P.,
SANDRIN, E.,
BOISSONNAS, R.A.
Selective Inhibition of Aminoacyl Ribonucleic Acid Synthetases by Aminoalkyl Adenylates
Biochemistry 6, 827-836 (1967)

20 CHARKEY, L.W.,
KANO, A.K.,
HOUGHAM, D.F.
Effects of Fasting on Blood Non-Protein Amino-Acids in Humans
J. Nutrition 55, 469-480 (1955)

21 CHRISTENSEN, H.N.,
HENDERSON, M.E.
Comparative Uptake of Free Amino Acids by Mouse-Ascites Carcinoma Cells and Normal Tissues
Cancer Res. 12, 229-231 (1952)

22 CHRISTENSEN, H.N., RIGGS, T.R. — Concentrative Uptake of Amino Acids by the Ehrlich Mouse Ascites Carcinoma Cell. J. Biol. Chem. 194, 57-68 (1952)

23 CHRISTENSEN, H.N., RIGGS, T.R., FISCHER, H., PALATINE, I.M. — Amino Acid Concentration by a Free Cell Neoplasm: Relations Among Amino Acids. J. Biol. Chem. 198, 1-15 (1952)

24 CHRISTENSEN, H.N., ROTHWELL, J.T., SEARS, R.A., STREICHER, J.A. — Association Between Rapid Growth and Elevated Cell Concentrations of Amino Acids. J. Biol. Chem. 175, 101-105 (1948)

25 CLAYSON, D.B. — Nutrition and Experimantal Carcinogenesis: A Review. Cancer Res. 35, 3292-3300 (1975)

26 DEUTSCH-GEYER — Laboratoriumsdiagnostik. Berlin (1969)

27 DUBE, D.K., CHAKRABARTI, S., ROY, S.C. — Amino Acid Incorporation into Proteins of Human Malignant Cervical Tissue. Cancer. A Journal of the American Cancer Society (Philadelphia) 29, 1575-1578 (June 1972)

28 EL-MERZABANI, M.M., SAKURAI, Y. — Synthesis and Evaluation of the Anticancer Activity of a New Series of Methanesulfonates. Chem. Pharm. Bull. 21 (7), 1560-1563 (1973)

29 ESSEN, C.F. VON, STJERNSWÄRD, J.
Radiotherapy and Metastasis

in:
BALDWIN, R.W. (ed.)
Secondary Spread of Cancer
London (1978) 67-105

30 EVERSON, T.C., FRITSCHEL, M.J.
The Effect of Surgery on the Plasma Levels of the Individual Essential Amino Acids
Surgery (St. Louis) 31, 226-232 (1952)

31 EVERSON, T.C., FRITSCHEL, M.J.
The Individual Essential Amino Acids in Plasma and Urine of Surgical Patients
Surgery (St. Louis) 30, 931-943 (1951)

32 FALK, H.L.
Anticarcinogenesis - an Alternative
Progr. Exp. Tumor Res. 14, 105-137 (1971)

33 FISHER, B., FISHER, E.R., FEDUSKA, N.
Trauma and the Localization of Tumor Cells
Cancer 20, 23-30 (1967)

34 FRAME, E.G.
The Levels of Individual Free Amino Acids in the Plasma of Normal Man at Various Intervals After a High-Protein Meal
J. Clin. Invest. 37, 1710-1723 (1958)

35 FRANZE - FERNANDEZ, M.T., FONTANIVE - SENGÜESA, A.V.
Effect of Amino Acids on the α-Amanitin-Insensitive RNA Polymerase Activity in the Isolated Nuclei of Ehrlich Ascites Cells
Biochimica et Biophysica Acta 331, 71-80 (1973)

36 FUKUSHIMA, K., TOYOSHIMA, S.
Antitumour Activity of Amino Acid Derivatives in the Primary Screening
Gann 66 (1), 29-36 (Febr. 1975)

37 GINNER-SOROLLA, A., KREIS, W., GRYTE, C., COX, M.L., BURCHENAL, J.H.
L-Asparaginol and Derivatives. Synthesis and Screening Data
J. Med. Chem. 15 (9), 978-980 (1972)

38 GRUMMT, F., GRUMMT, I.
Studies on the Role of Uncharged tRNA in Pleiotypic Response of Animal Cells
Eur. J. Biochem. 64, 307-312 (1976)

39 GUTMAN, G.E., ALEXANDER, B.
Studies of Amino Acid Metabolism
I. Blood Glycine and Alanine and their Relationship to the Total Amino Acids in Normal Subjects
J. Biol. Chem. 168, 527-536 (1947)

40 HAMILTON, T.A., LITT, M.
Biosynthesis of Mammalian Transfer RNA. Evidence For Regulation By Deacylated Transfer RNA
Biochimica et Biophysica Acta 435, 362-375 (1975)

41 HANSEN, D.S., VAUGHAN, M.H., WANG, L.
Reversible Inhibition by Histidinol of Protein Synthesis in Human Cells at the Activation of Histidine
J. Biol. Chem. 247 (12), 3854-3857 (1972)

42 HIER, S.W., BERGEIM, O.
The Microbiological Determination of Certain Free Amino Acids in Human and Dog Plasma
J. Biol. Chem. 163, 129-135 (1946)

43 HIRATSUKA, H.
Studies on Protein and Amino Acid Metabolism of Gastric Cancer Patients
Bull. Tokyo Med. Dent. Univ. 13, 9-20 (1966)

44 HOCHBERG, A.A., ZEVIN-SONKIN, D., ZIV, E., DE GROOT, N., LICHTENSTEIN, N.
Effect of Some Acyl Derivatives of Amino Acids on Cell-Free Protein Synthesizing Systems From Ehrlich Mouse Ascites, Rat and Mouse Liver Cells
FEBS Letters 20 (1), 201-209 (March 1974)

45 HOFMANN, F., BÜCHNER, M., SCHEID, P.
Hochspannungselektrophoretische Untersuchung der Aminosäuren in der Intestinalflüssigkeit von Rattentumoren
Acta biol. med. germ. 27, 801-803 (1971)

46 HOLLEB, A.I. (ed.)
Cancer Statistics, 1979
Ca. A Cancer Journal for Clinicians 29, 6-39 (1979)

47 KAMINSKAS, E., FIELD, M., HENSHAW, E.C.
Cyclic AMP and Growth of Ehrlich Ascites Tumor Cells Lack of Cyclic AMP Elevation in Nutritionally Deprived Cells and Mechanism of Retardation of Growth by Dibutyryl Cyclic AMP
Biochimica et Biophysica Acta 444, 539-553 (1976)

48 KAWACHI, T., HIRATA, Y., SUGIMURA, Z.
Enhancement of N-Nitrosodiethylamine Hepato-Carcinogenesis by L-Tryptophan in Rats
Gann 59, 523-525 (Dec. 1968)

49 KIT, S., AWAPARA, J.
Free Amino Acid Content and Transaminase Activity of Lymphatic Tissues and Lymphosarcomas
Cancer Res. 13, 694-698 (1953)

50 KNAUF, H.G., SCHABERT, P.
Zur quantitativen Aminosäurenbestimmung in Körperflüssigkeiten und Organextrakten nach Elutionschromatographie an Ionenaustauschsäulen mit automatischer Registrierung der Ergebnisse
Klinische Wochenschrift 38, 1206-1212 (1958)

51 KOHLSCHÜTTER, B., JEHN, U.
Die parenterale Ernährung bei aggressiver Chemotherapie verschiedener Neoplasien
Onkologie 1, 31-34 (1978)

52 KOVAČEVIČ, Z. — Effect of Excessive Amounts of Methionine and Tryptophan on the Protein Synthesis of Ehrlich Ascites Carcinoma Cells Med. Pregl. 22 (7), 357-361 (1969)

53 KRAUS-SANDMAIR, B., DINGES, H.P. — Untersuchungen zur Problematik einer jatrogenen Induktion von Mehrfachmalignomen anhand eines größeren Autopsiegutes Onkologie 4, 157-167 (1980)

54 KROKOWSKI, E. — Krebsbekämpfung. Machen wir uns etwas vor? Medical Tribune 15 (8), 49-50 (22. Febr. 1980)

55 KRUSE, P.F. — Cytotoxic Amino Acid Analogs

in:
SARTORELLI, A.C., JOHN, D.G. — Handbook of Experimental Pharmacology 38 (2): Antineoplastic and Immunosuppressive Agents. Part II New York (1975) 512-538

56 LITT, M., DEHLINGER, P.J., HAMILTON, T.A. — Inhibition of Stable RNA Synthesis in Friend Leukemia Cells by Histidinol is not Mediated by Decreased Levels of ATP and GTP Fed. Proc. 36 (3), 760 (1977)

57 LIVE, T.R., KAMINSKAS, E. — Changes in Adenylate Energy Charge in Ehrlich Ascites Tumor Cells Deprived of Serum, Glucose, or Amino Acids J. Biol. Chem. 250 (5), 1786-1789 (1975)

58 LÖFFLER, L.J., SAJADI, Z., HALL, I.H.
Antineoplastic Agents. 1. N-Protected Vinyl, 1,2-Dihaloethyl, and Cyanomethyl Esters of Phenylalanine
J. Med. Chem. 20 (12) 1578-1584 (1977)

59 LONG, C.W., SUK, W.A., GREENAWALT, C.
Activation of Endogenous Type C Virus by Amino Acid Alcohols
Virology 88 (1), 194-196 (1978)

60 LORINCZ, A.B., KUTTNER, R.E., BRANDT, M.B.
Tumor Response to Phenylalnine-Tyrosine-Limited Diets
J. Am. Dietet. Assoc. 54, 198-205 (1969)

61 MAGEE, P.N.
Growth and Trophic Factors in Carcinogenesis
Environmental Res. 2, 380-396 (1969)

62 MAGILL, G.B., MYERS, W.P.L., REILLY, H.C., PUTNAM, R.C., MAGILL, J.W., SYKES, M.P., ESCHER, G.C., KARNOFSKY, D.A., BURCHENAL, J.H.
Pharmacological and Initial Therapeutic Observations on 6-Diazo-5-Oxo-L-Norleucine (DON) in Human Neoplastic Disease
Cancer 10, 1138-1150 (1957)

63 MALLINSON, C.N., COX, B., BLOOM, S.R.
Plasma Levels of Amino Acids and Glucagon in Patients with Pancreatic Glucagonomas
Gut 15, 340 (April 1974)

64 MARTEL, F.
Etude de la Distribution des Ascides Aminés Sanguins chez des Sujets Cancéreux
Laval Médical (Quebec) 27, 54-62 (1959)

65 MATSUMOTO, M.
Experimental and Clinical Application of Amino Acid Imbalance for the Treatment of Malignant Diseases, with Special Reference to Phenyl-alanine Imbalance
Igaku Kenkyu 47 (4), 195-294 (Nov. 1977)

66 MCMENAMY, R.H., LUND, C.C., NEVILLE, G.J., WALLACH, D.F.H.
Studies of Unbound Amino Acid Distributions in Plasma, Erythrocytes, Leukocytes and Urine of Normal Human Subjects
J. Clin. Invest. 39, 1672-1679 (1960)

67 MCMENAMY, R.H., LUND, C.C., ONCLEY, J.L.
Unbound Amino Acid Concentrations in Human Blood Plasmas
J. Clin. Invest. 36, 1672-1679 (1957)

68 MOORMANN, J.G.
Persönliche Mitteilung des Chefarztes der Urologischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Trier, November 1980

69 NORBERG, E., GREENBERG, D.M.
Incorporation of Labelled Glycine in the Proteins of Tissues of Normal and Tumor-Bearing Mice
Cancer 4, 383-386 (1951)

70 OERIU, S., TANASE, I.
Biochemical Aspects of Aging II. The Role of Amino Acids in the Biochemical Mechanisms of Aging Process in Man
New York, Columbia Univ. Press 1962, 273-280

71 O'KEEFE, S.J.D., SENDER, P.M., JAMES, W.P.T.
"Catabolic" Loss of Nitrogen in Response to Surgery
The Lancet 2 (7888), 1035-1038 (November 2, 1974)

72 PFLANZ, M.
Wofür Krebsstatistiken mißbraucht werden
Medical Tribune 13 (51), 13 (22. Dez. 1978)

73 ROGERS, A.E.
Reduction of N-Nitrosodiethylamine Carcinogenesis in Rats by Lipotrope or Amino Acid Supplementation of Marginally Deficient Diet
Cancer Res. 37, 194-199 (January 1977)

74 ROSS, M.H., BRAS, G.
Tumor Incidence Patterns and Nutrition in the Rat
J. Nutrition 87, 245-250 (1965)

75 ROUGET, P., CHAPEVILLE, F.
Reactions Sequence of Leucine Activation Catalysed by Leucyl-RNA Synthesis
European J. Biochem. 4, 305-309 (1968)

76 SANTAGOSTINO, A.
Aminoacidi Liberi Plasmatici in 4 Casi di Plasmocitoma Tipico non Trattato
Giorn. Geront. 20, 341-350 (1972)

77 SCHØNHEYDER, F., BONE, J., SKJOLBORG, H.
Variations in Plasma Amino Acid Concentrations after Abdominal Surgical Procedures
Acta Chir. Scand. 140, 271-275 (1974)

78 SHELDON, P.W., BEGG, A.C., FOWLER, J.F., LANSLEY, I.F.
The Incidence of Lung Metastases in C3H Mice After Treatment of Implanted Solid Tumours with X-Rays or Surgery
Br. J. Cancer 30, 342-348 (1974)

79 SHELDON, P.W., FOWLER, J.F.
The Effect of Irradiating a Transplanted Murine Lympho-Sarcoma on the Subsequent Development of Metastases
Br. J. Cancer 28, 508-514 (1973)

80 SKIPPER, H.E., THOMSON, J.R.
A Preliminary Study of the Influence of Amino Acid Deficiencies on Experimental Cancer Chemotherapy

in:
WOLSTENHOLME, G.E.W., O'CONNOR, C.M. (eds.)
Amino Acids and Peptides with Antimetabolic Activity
Ciba Foundation Symposium (London, 1958) 38-58

81 STAUFFER, U.G.
Maligne Tumoren im Kindesalter: Lungenmetastasen sind noch kein Todesurteil
MT Kongreßbericht
Medical Tribune 15 (20), 4+7 (16. Mai 1980)

82 STEIGER, E., ORAM-SMITH, J., MILLER, E., KUO, L., VARS, H.M.
Effects of Nutrition on Tumor Growth and Tolerance to Chemotherapy
J.Surg. Res. 18, 455-561 (1975)

83 STEIN, W.H., MOORE, S.
The Free Amino Acids of Human Blood Plasma
J. Biol. Chem. 211, 915-926 (1954)

84 STERLING, W.R., HENDERSON, J.F.
Studies of the Mechanism of Action of 1 Amino c y c l o-pentane-1-Carboxylic Acid
Biochem. Pharmacol. 12, 303-316 (1963)

85 SÜSS, R., KINZLE, V., SCRIBNER, J.D.
Krebs. Experimente und Denkmodelle
Berlin (1970)

86 SZCZEPANIAK, S., SZCZEPANIAK, J.
Concentrations of Some Free Amino Acids in Serum of Patients with Gastric Cancer and Gastric Ulcer Determined by a Modified One-dimensional Paper Chromatography Technique
Polski Tygodnik Lekarski T. XXX Nr. 21, 895-898 (1975)

87 TURNBULL, A.R., TURNER, D.T.L., CHANT, A.D.B., SHEPHERD, J.M., BUCHANAN, R.B., FRASER, J.D.
Mammakarzinom - Im Frühstadium Mastektomie und Bestrahlung am günstigsten
der arzt im krankanhaus Nr. 3, 161f. (1979)

88 VAN DEN BRENK, H.A.S., SHARPINGTON, C.
Effect of Local X-Irradiation of a Primary Sarcoma in the Rat on Dissemination and Growth of Metastases: Dose - Response Characteristics
Br. J. Cancer 25, 812-830 (1971)

89 VAN VENROOIJ, W.J.W., HENSHAW, E.C., HIRSCH, C.A.
Effects of Deprival of Glucose or Individual Amino Acids on Polyribosome Distribution and Rate of Protein Synthesis in Cultured Mammalian Cells
Biochimica et Biophysica Acta 295, 127-137 (1972)

90 WAGLE, S.R., MORRIS, H.P., WEBER, G.
Comparative Biochemistry of Hepatomas
V. Studies on Amino Acids Incorporation in Liver Tumors of Different Growth Rates
Cancer Res. 23, 1003-1007 (1963)

91 WARRINGTON, R.C.
Selective Killing of Oncogenic Human Cells Cocultivated with Normal Human Fibroblasts
J. Natl. Cancer Inst. 61 (1), 69-73 (1978)

92 WARRINGTON, R.C., WRATTEN, N., HECHTMAN, R.
L-Histidinol Inhibits Specifically and Reversibly Protein and Ribosomal RNA Synthesis in Mouse L Cells
J. Biol. Chem. 252 (15), 5251-5257 (1977)

93 WHITE, F.R.
The Relatioship between Underfeeding and Tumor Formation, Transplantation, and Growth in Rats and Mice
Cancer Res. 21, 281-290 (1961)

94 WISS, O.
Untersuchung über die freien Aminosäuren im Blute bei verschiedener Ernährung
I. Die essentiellen Aminosäuren
Helvetica Chimica Acta 31, 2148-2158 (1948)

95 WISS, O.
Untersuchung über die freien Aminosäuren im Blute bei verschiedener Ernährung
II. Die entbehrlichen Aminosäuren
Helvetica Chimica Acta 32, 153-163 (1949)

96 WYNNE, E.S., COTT, L.C.
Effect of Food Intake on Amino Acids in Human Plasma
Amer. J. Clin. Nutr. 4 (3), 275-278 (1956)

97 YUNOKI, K., TACHIKAWA, T., ANDO, R., SATA, T., HIRATA, M., NAKASHIMA, N., NOMURA, H.,
An Attempt of Low Phenylalanine Diet Therapy For Chronic Myelogenous Leukemia
(Preliminary Report)
Eiyogaku Zasshi 24, 195-204 (1966)

98 o.A. Nutritional Effects on Polyribosome Distribution and Protein Synthesis in Cutlured Cells
Nutrition Reviews 29, (8), 184-188 (August 1971)

99 o.A. Todesursachen 1979
Deutsche Medizinische Wochenschrift 33, 1162 (15. Aug. 1980)

Bei Herrn Professor Dr. med. W. Kley möchte ich mich am Schluß dieser Arbeit für die Überlassung des Themas und die guten Arbeitsbedingungen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer.nat. K. Schindler für sein ständiges Interesse, die vielen Ratschläge und Anregungen sowie die jederzeit gewährte Unterstützung.

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 9. März 1953 in Jerusalem/Israel als drittes Kind des Ehepaares David Warszawski, Religionslehrer, und Sara Warszawski, geb. Rechels, Hausfrau, geboren.

1959 besuchte ich die erste Volksschulklasse in Jerusalem. Im Sommer 1960 übersiedelte meine Familie nach Nürnberg, wo ich bis 1963 Schüler der 2. bis 4. Volksschulklassen war.

1963 trat ich in das Willstätter - Gymnasium in Nürnberg ein, an dem ich 1972 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Universität Würzburg das Studium der Fächer Physik und Mathematik mit Nebenfach Philosophie. Im Sommersemester 1973 wechselte ich zum Studium der Medizin über, das ich im April 1980 mit der Ärztlichen Prüfung abschloß.
Am 14. Mai 1980 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Im Juni 1980 heiratete ich Christine Hoffmann, Studienreferendarin.

Seit dem 1. Oktober 1980 bin ich als Fachreferent bei einer pharmazeutischen Firma in Biberach an der Riss beschäftigt. Meine Arbeit erforscht die Verhinderung von Tumormetastasen.

Würzburg, den 29. Juli 1981

Volkan Warszawski